

GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO

# ENFERMEDADES MOLECULARES:

Embriogénesis, genética y epigenética

The logo for Edulp, featuring a stylized white leaf or flower icon above the word "Edulp" in a white serif font.

Edulp

**ENFERMEDADES MOLECULARES:  
EMBRIOGÉNESIS, GÉNETICA Y EPIGENÉTICA**

**ENFERMEDADES MOLECULARES:  
EMBRIOGÉNESIS, GÉNETICA Y EPIGENÉTICA**

**GLORIA M. CÓNSOLE-AVEGLIANO**

Cónsole Avegliano, Gloria M.

Enfermedades moleculares : embriogénesis, genética y epigenética /  
Gloria M. Cónsole Avegliano. - 1a ed. - La Plata : EDULP, 2020.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-8348-65-0

1. Medicina. I. Título.

CDD 616.042

**ENFERMEDADES MOLECULARES:  
EMBRIOGÉNESIS, GÉNÉTICA Y EPIGENÉTICA**

Gloria M. Cónsole-Avegliano



EDITORIAL DE LA UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA (EDUIP)  
48 N.º 551-599 4º piso / La Plata B1900AMX / Buenos Aires, Argentina  
+54 221 644-7150  
edulp.editorial@gmail.com  
www.editorial.unlp.edu.ar

Edulp integra la Red de Editoriales de las Universidades Nacionales (REUN)

Primera edición, 2020  
ISBN 978-987-8348-65-0

Queda hecho el depósito que marca la Ley 11723  
© 2020 - Edulp

*A mis maestros de Embriología- Histología: Prof. Dres. Herberto Prieto Díaz  
y César Gómez Dumm.*

*A mi esposo Dr. Hugo Avegliano, a mis hijos Gustavo y Guillermo  
y a mis queridos nietos Bianca y Lorenzo.*

*A mi colega y amigo Dr. Rolando Renzi.*

*A la editorial de la UNLP (EDULP) y a su Director Lic. Facundo Ábalos.*

*A Julieta Lloret por su esfuerzo en la compaginación de la obra.*

*A Dios: generador de las fuerzas para desarrollar mi vocación docente-investigadora  
y vencer los numerosos obstáculos que me permiten valorar los logros obtenidos.*

# ÍNDICE

Prólogo.....	8
<b>I. Cardiopatías: aportes moleculares, genéticos y epigenéticos.....</b>	<b>9</b>
Capítulo 1. Cardiogénesis: aportes de la Embriología molecular.....	10
Capítulo 2. Histología e Histopatología cardiovascular.....	53
Capítulo 3. Cardiopatías congénitas.....	68
Capítulo 4. Cardiopatías adquiridas.....	125
Capítulo 5. Cardiopatías isquémicas.....	140
Capítulo 6. Cardiopatías hipertensivas.....	150
Capítulo 7. Cardiopatías valvulares.....	155
Capítulo 8. Miocardiopatías.....	175
Capítulo 9. Trastornos del ritmo cardíaco.....	183
Capítulo 10. Genética y terapia génica en las cardiopatías.....	214
Capítulo 11. Epigenética de las cardiopatías.....	243
<b>II. Enfermedades respiratorias: aspectos moleculares, genéticos y epigenéticos.....</b>	<b>258</b>
Capítulo 12. Neumogénesis y Embriología molecular.....	259
Capítulo 13. Histología e Histopatología respiratoria.....	279
Capítulo 14. Principales enfermedades respiratorias.....	303
Capítulo 15. Aportes inmunológicos en las enfermedades respiratorias.....	346
Capítulo 16. Genética y terapia génica en las enfermedades respiratorias.....	371
Capítulo 17. Epigenética de las enfermedades respiratorias.....	408
<b>III. Linfopatías: adelantos moleculares, genéticos y epigenéticos.....</b>	<b>431</b>
Capítulo 18. Linfogénesis y Embriología molecular.....	432
Capítulo 19. Histología e Histopatología del sistema linfático.....	445
Capítulo 20. Síndromes linfoproliferativos.....	479
Capítulo 21. Linfomas Hodgkin.....	493
Capítulo 22. Linfomas no Hodgkin.....	510
Capítulo 23. Genética y terapia génica en los linfomas.....	528
Capítulo 24. Epigenética de los linfomas.....	553
<b>IV. Endocrinopatías: aportes moleculares, genéticos y epigenéticos.....</b>	<b>570</b>
Capítulo 25. Endocrinogénesis y Embriología molecular.....	571
Capítulo 26. Histología e Histopatología del sistema endocrino.....	585
Capítulo 27. Principales endocrinopatías.....	624
Capítulo 28. Aspectos moleculares en las principales endocrinopatías.....	628
Capítulo 29. Genética y terapia génica en las endocrinopatías.....	638
Capítulo 30. Epigenética de las endocrinopatías.....	668
<b>V. Enfermedades neurológicas: aportes moleculares, genéticos y epigenéticos.....</b>	<b>678</b>
Capítulo 31. Neurogénesis y Embriología molecular.....	679
Capítulo 32. Histología e Histopatología del sistema nervioso.....	707
Capítulo 33. Principales enfermedades neurológicas.....	734

Capítulo 34. Enfermedades neurodegenerativas .....	750
Capítulo 35. Genética y terapia génica en las enfermedades neurológicas.....	734
Capítulo 36. Epigenética de las enfermedades neurológicas.....	783
<b>VI. Conectivopatías: avances moleculares, genéticos y epigenéticos .....</b>	<b>791</b>
Capítulo 37. Embriogénesis del conectivo y Embriología molecular .....	792
Capítulo 38. Histología e Histopatología del tejido conectivo.....	801
Capítulo 39. Principales conectivopatías .....	816
Capítulo 40. Anticuerpos en las principales conectivopatías .....	860
Capítulo 41. Genética y terapia génica en las conectivopatías.....	874
Capítulo 42. Epigenética de las conectivopatías .....	893
<b>VII. Enfermedades digestivas: aportes moleculares, genéticos y epigenéticos .....</b>	<b>903</b>
Capítulo 43. Embriogénesis del aparato digestivo y Embriología molecular .....	904
Capítulo 44. Histología e Histopatología del aparato digestivo.....	928
Capítulo 45. Principales enfermedades digestivas.....	967
Capítulo 46. Genética y terapia génica en las enfermedades digestivas .....	994
Capítulo 47. Epigenética de las enfermedades digestivas.....	1011

# Prólogo

La presente obra pone bajo la lupa los avances moleculares, genéticos y epigenéticos en diversas enfermedades médicas. Se han reunido trabajos de embriólogos, histólogos, patólogos, clínicos, inmunólogos y genetistas, involucrados en el diagnóstico y tratamiento.

Mi experiencia como docente en Embriología, Histología, Histopatología e Inmunología me ha permitido presentar con idoneidad los aportes en dichas especialidades. Deseo que estos aportes permitan que los estudiantes y los profesionales de la salud actualicen sus conocimientos y optimicen las estrategias terapéuticas.



**I. CARDIOPATÍAS:  
APORTES MOLECULARES, GENÉTICOS  
Y EPIGENÉTICOS**

## CARDIOGÉNESIS: APORTES DE LA EMBRIOLOGÍA MOLECULAR

El corazón deriva del *mesodermo esplácnico*. El desarrollo cardíaco inicial implica la migración de *células epiblasticas* a través de la *línea primitiva* en sentido anteroposterior. Las células cercanas al *nódulo primitivo* originan el *tracto de salida*, las de la *región intermedia* dan los *ventrículos* y las de la *zona más posterior* forman las *aurículas*. La *medialuna cardíaca* presenta un **campo cardíaco primario** que origina *aurículas* y *ventrículo izquierdo* y un **campo cardíaco secundario** que desarrolla *ventrículo derecho* y *tracto de salida* (infundíbulo) (Fig. 1.1 A-B).

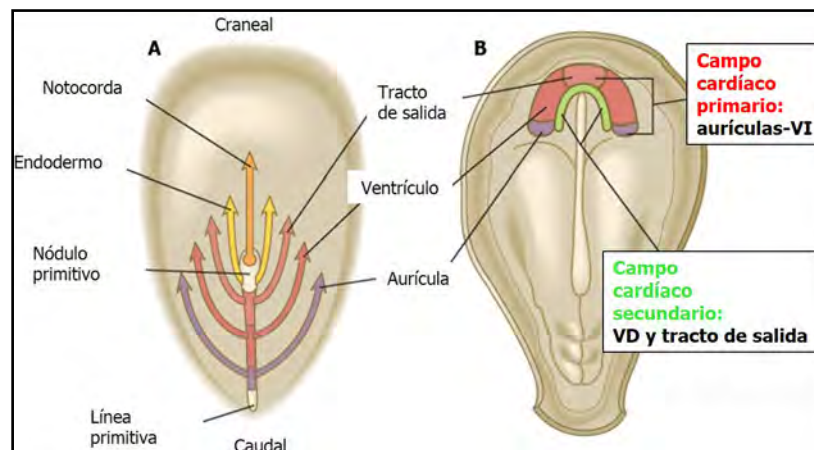


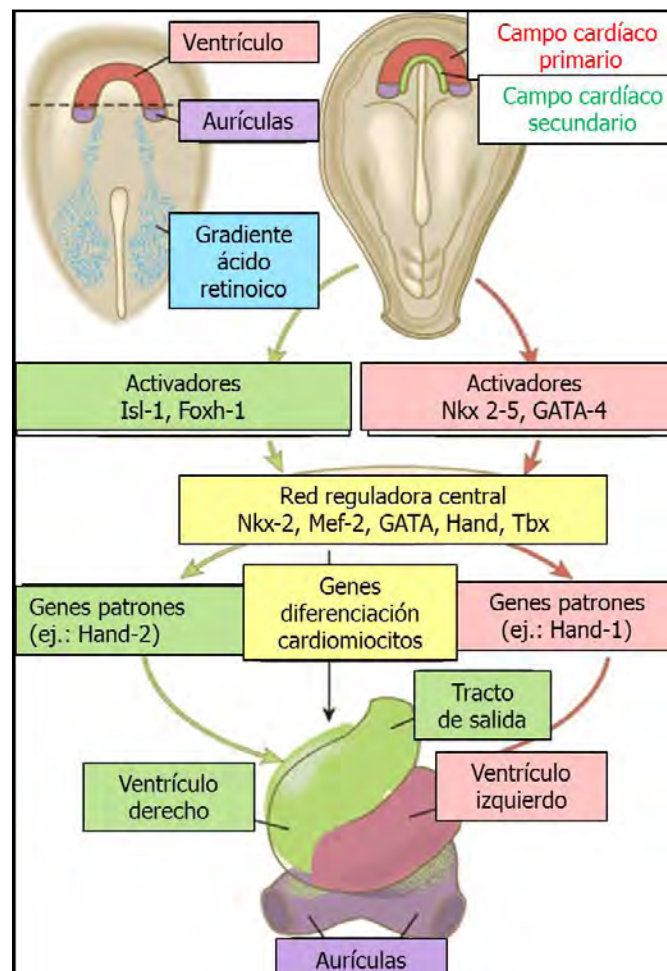
Fig. 1.1 A-B Campos cardíacos primario y secundario (Carlson BM, 2009).

La **Embriología Molecular** ha permitido completar la hoja de ruta de los asombrosos mecanismos que controlan la *especificación* y la *diferenciación celular*. Los **factores de transcripción** señalan el *programa del linaje cardíaco* e implementan las *complejas redes de expresión génica* que orquestan el desarrollo cardíaco. Dichos *factores de transcripción* provenientes de la *matriz extracelular* se unen al **ADN** en *regiones promotoras de los genes específicos* e interaccionan con la polimerasa II del ARN, regulando la cantidad de **ARN mensajero** (ARNm) que produce el gen. Existen **moléculas de señal** (familias de *factores de crecimiento*) que se unen a **moléculas receptoras** de otras células (proteínas transmembrana) originando una **transducción de señal** que llega al núcleo blanco para crear **patrones de expresión génica**.

La **cardiogénesis** implica una secuencia compleja que se inicia con la *especificación y diferenciación* de las células del *miocardio* y *endocardio* en el *mesodermo lateral anterior*, seguido de la formación de un *tubo cardíaco* que se alarga mediante la adición de células progenitoras del *segundo campo cardíaco*. La *diferenciación* progresiva está controlada por *eventos de señalización intercelular* entre el mesodermo faríngeo, el endodermo del intestino anterior y el mesénquima derivado de la cresta neural. Los patrones regulados de la *expresión génica del miocardio* impulsan la *morfogénesis de las cámaras auriculares y ventriculares*. Las *células de la cresta neural cardíaca* juegan un papel clave en la división del polo arterial

del corazón en la *aorta ascendente y el tronco pulmonar*. Durante la fase de remodelación, se establece el *sistema definitivo de conducción cardíaca*. El *epicardio* se extiende sobre la superficie del corazón como un epitelio desde el cual las células invaden el miocardio para dar lugar a diversos tipos de células (*fibroblastos y leiomiocitos*). La **cardiogénesis** conduce al desarrollo coordinado de *múltiples tipos de células* y a la comprensión de los **diferentes linajes** regulados a *nivel molecular*.

En la **figura 1.2** se observan las células más *caudales* del *campo cardíaco primario* que están expuestas a un gradiente de ácido retinoico por el que adoptan una identidad *auricular*, mientras que las células de la zona *craneal*, no expuestas al ácido retinoico, adoptan una identidad *ventricular*. Existen activadores contracorriente: **Isl-1, Foxh-1, Nkx 2.5, GATA-4** que llegan a una **red reguladora central** donde actúan las moléculas **Nkx-2.5, MEF-2, GATA, HAND, Tbx**, inductoras de los genes responsables de la *diferenciación de los cardiomiocitos*.



**Fig. 1.2 Desarrollo molecular cardíaco** (Carlson BM).

El **mesodermo cardiogénico** muestra células que expresan **caderina-N** y otras que a medida que las células ingresan a través de la *línea primitiva craneal*, se exponen a factores de señalización expresados alrededor del nódulo primitivo tales como el **ácido retinoico** y el **factor de crecimiento fibroblástico (FGF)** que pueden inducir la expresión de **Nkx-2.5** y la cadena pesada de la miosina ventricular (**MHCv**). El indicador más temprano del mesodermo cardiogénico parece ser el factor de transcripción **Mesp1** expresado al inicio de la gastrulación pero no es específico del mesodermo cardiogénico, ya que los linajes marcados contribuyen a desarrollar múltiples poblaciones derivadas del mesodermo. A nivel de la **medialuna cardíaca** se expresan otros factores de transcripción: **Nkx-2.5, Islet-1 y miocardina**. Algunos factores *especifican el mesodermo cardiogénico* y otros restringen el campo cardíaco:

- **Familia GATA:** el factor transcripcional **GATA-4** regula la expresión de genes y factores de transcripción, la diferenciación de las células madre embrionarias y la cardiogénesis.

Es necesaria para la *proliferación de los cardiomiocitos del campo cardíaco anterior* y resulta un activador de las **ciclina-D2** y **Cdk-4**. Se demostró que la acetilación y fosforilación regulan positivamente su actividad transcripcional, la unión al ADN y la expresión génica. En cambio, la metilación y la desacetilación regulan de modo negativo la actividad transcripcional. Los factores de transcripción **GATA 4-5-6** se expresan con la homeoproteína **Nkx-2.5** en el mesodermo precardiaco. La expresión de **GATA-4** y **GATA-6** es regulada antes de la activación del **Nkx-2.5** durante la cardiogénesis.

- **HAND-1:** se expresa en células derivadas del **campo cardíaco primario**. Su ausencia provoca anomalías en el *ventrículo izquierdo*.

- **HAND-2:** se expresa en células derivadas de **campo cardíaco secundario** y su deficiencia induce alteraciones en el *ventrículo derecho y tracto de salida*. Tiene vías transcripcionales: **LIM, Isl, MEF2C, GATA, Foxh-1, FoxC1-2, HAND-2, Tbx-1, Nkx-2.5**. Es un regulador esencial para los cardiomiocitos, células de la cresta neural y epicárdicas, resultando fundamental en las *funciones Notch*-dependientes dentro del *endocardio embrionario*. La vía de señalización **Notch** es un regulador esencial de los *efectos proliferativos y antiproliferativos*. En la periferia del disco embrionario se activan las **proteínas morfogenéticas óseas (BMP 2-4)**. En la mitad anterior del embrión se registra el **WNT 3-8** y en herradura se expresan los factores **Nkx-2.5** (Fig. 1.3).

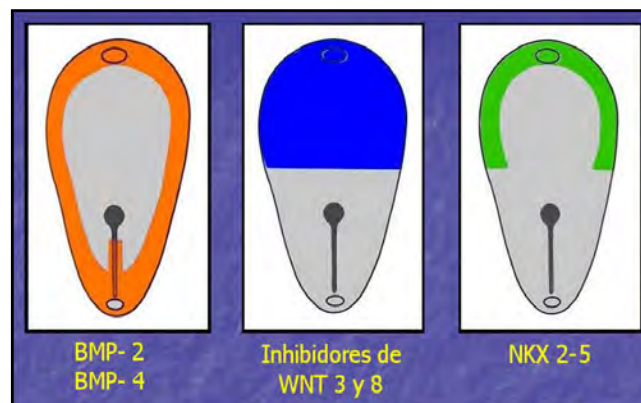


Fig. 1.3 Señales moleculares en el mesodermo cardiogénico (Sadler-Langman).

1. **BMP:** pertenecen a la superfamilia del **factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF $\beta$ )**, el grupo más numeroso de los factores de crecimiento en seres humanos. Las **BMP** siguen gradientes que regulan *efectores morfógenos*. Participan en procesos de mantenimiento de *nichos de células madre, señalización, organogénesis, diferenciación tisular y establecen patrones de ejes*. Las **BMP-2** actúan del *lado dorsal* y las **BMP 4-7** del *lado ventral*. Las **BMP** son reguladas por moléculas a nivel extracelular (ej.: **cordina, nogina, folistatina**) de la *región dorsal* formando el **organizador de Spemann**. En la actualidad es posible descifrar el modelo molecular de los *campos morfogenéticos autorreguladores del patrón dorsoventral de la BMP* en diferentes especies que se han conservado a través de la evolución de los metazoos. Por ejemplo, los *niveles bajos* de señalización de **BMP** dan lugar al *sistema nervioso central*, *niveles intermedios* originan *cresta neural* y *niveles altos* crean *diferenciación epidérmica*. En el mesodermo el *gradiente BMP* induce *notocorda, somitos, placas laterales* y diferenciación de *islotas hemangiogénicas*. Las señales **BMP** dorsal y ventral y sus antagonistas extracelulares expresados en oposición a la regulación transcripcional proporcionan un mecanismo molecular que genera un *campo morfogenético autorregulador*. Las señales del *endodermo cefálico* inducen la formación del *mesodermo cardiogénico* y requieren la secreción de **BMP 2-4** que promueve el *desarrollo cardíaco y sanguíneo*. Las **BMP** también regulan la expresión de **FGF-8** que facilita la inducción de *proteínas cardíacas específicas*.

2. **WNT**: tienen una *acción inhibitoria* que limita la acción de las **BMP**. Debe aclararse que los **WNT** no son solo inhibidores, ya que se han detectado que también *estimulan múltiples vías de transducción de señales*. Los *inhibidores de las proteínas WNT* son producidos por las *células endodérmicas adyacentes al mesodermo*. El **WNT-2** es un objetivo directo de **GATA-6** durante la cardiogénesis temprana. El **receptor WNT** fue identificado hace décadas, pero la transducción de señales se ha vuelto cada vez más compleja ya que la red de ligandos-receptores se regulan mediante agonistas extracelulares como **R-espndina** e intracelulares activados mediante fosforilación, proteólisis y endocitosis. La señalización **WNT mitótica** promueve la estabilización de las proteínas y regula el tamaño de las células. La señalización de **WNT/β-catenina** ejerce una gran influencia sobre la formación, el desarrollo y la actividad del tejido cardíaco. Además, tendría un rol en el miocardio adulto aun no dilucidado, pero que sería de valor en el desarrollo de nuevos enfoques para la terapia de patologías cardíacas.

3. **Nkx-2.5**: en la mitad anterior del embrión se registran eventos desencadenantes de la expresión de los factores **Nkx-2.5** que inducen la *diferenciación del mesodermo cardiogénico*, participan en el *tabicamiento cardíaco* y promueven el desarrollo del *sistema cardionector*.

Las células **caderina positivas** forman *miocitos auriculares y ventriculares*, mientras que las células **caderina negativas** constituyen el *revestimiento endocárdico*.

Las células del *sistema de conducción* derivan de *cardiomiocitos auriculares y ventriculares* modificados. Las células del **campo cardíaco primario** son las primeras en diferenciarse y contribuyen a formar **VI, conducto AV y aurículas**. El **campo cardíaco secundario** constituye la población progenitora del **VD y tracto de salida** (Fig. 1.4).

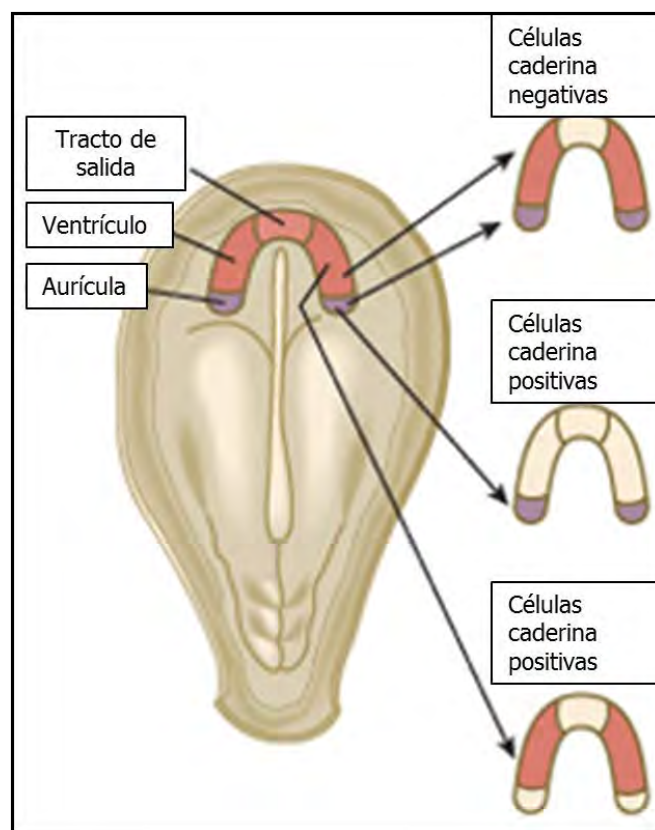


Fig. 1.4 Histogénesis molecular (Carlson BM, modificado).

1. **Aparición de los islotes hemangiogénos (Wolff Pander: 18 días)**: los islotes originan *hemangioblastos (vasos sanguíneos y sangre)*.

Se ubican a los lados y delante de la *placa neural*, en el *mesénquima de la esplacnopleura*. Por delante de la *lámina procordal* se ve la *zona cardiogénica* y la *cavidad pericárdica primitiva* (Fig. 1.5).

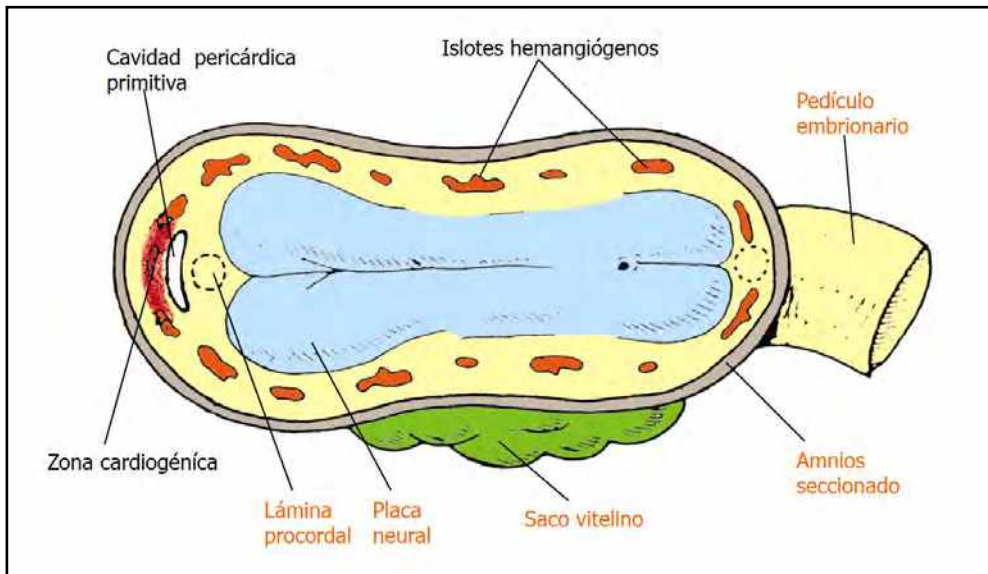


Fig. 1.5 Vista dorsal: embrión de 18 días (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole G).

La **figura 1.6** permite ver la inducción del endodermo sobre el mesodermo. Las *células mesenquimáticas* de la *pared del saco vitelino* (células cuboideas) forman los **islotes hemangiogénicos** que se tunelizan. Dichos *islotes* originan *hemangioblastos*.

A nivel central se forman las *células sanguíneas primitivas* (nucleadas), mientras que las células periféricas se aplanan y constituyen el *endotelio*.

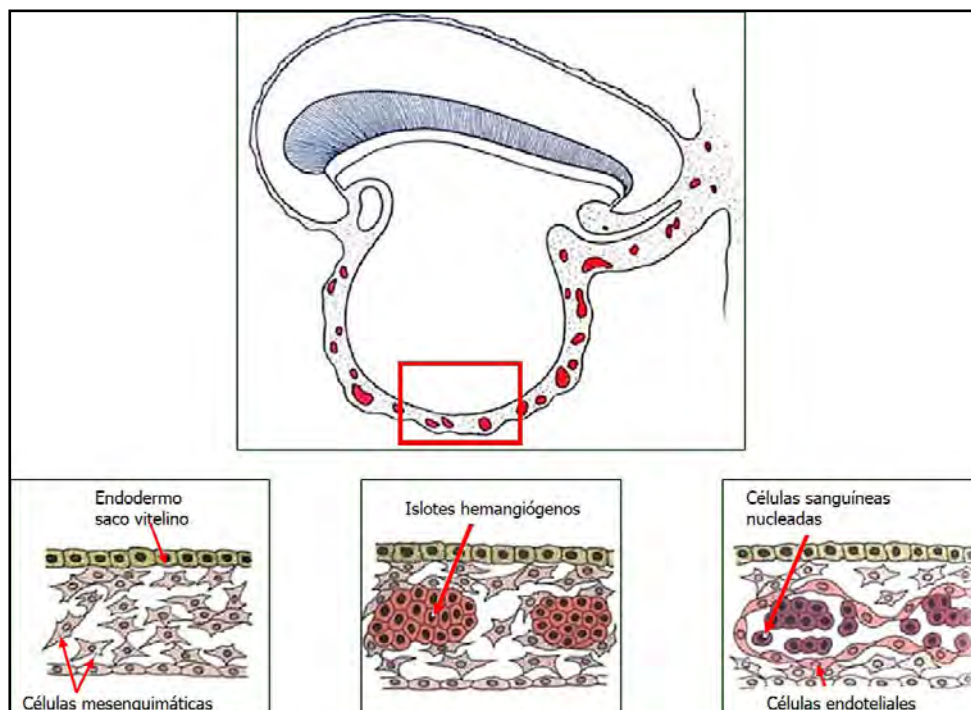


Fig. 1.6 Inducción de endodermo-mesodermo: islotes hemangiogénicos. (González Medina C., UNMSM).

En la **figura 1.7** se observa el corte transversal de un embrión de 18 días.

Los *islotes hemangiogénicos*, formados en la *esplacnopleura*, se disponen en herradura a los lados y por delante de la *placa neural*.

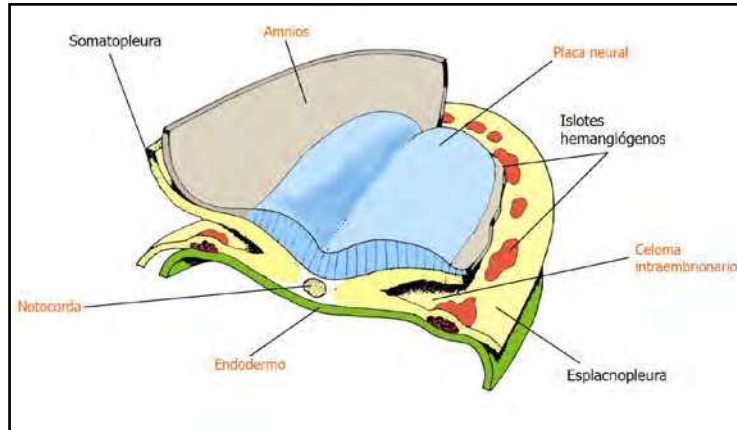


Fig. 1.7 Corte transversal: embrión de 18 días (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole G).

Se produce la aposición de ectodermo-endodermo que forma la *lámina procordal*. Por delante se desarrolla la *cavidad pericárdica primitiva* y la *placa cardiogénica*. Se han constituido lo que algunos autores denominan **crestas cardíacas**. Las flechas indican el sentido del plegamiento cefalocaudal del disco embrionario (véase fig. 1.8, corte sagital). E: endodermo.

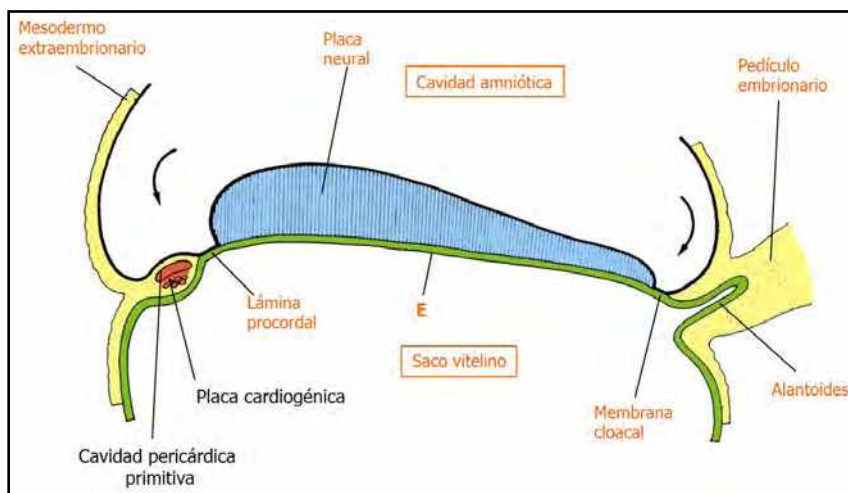


Fig. 1.8 Corte sagital: embrión de 18 días (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

Figura 1.9 y cuadro 1.1: se ven los factores de transcripción en las crestas cardíacas.

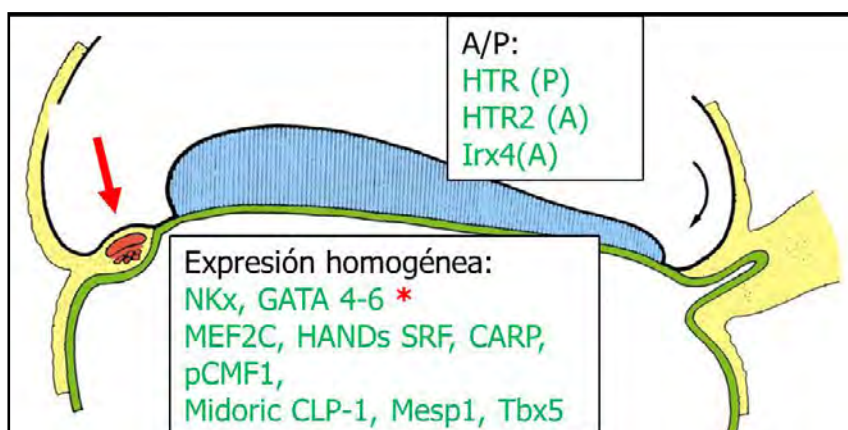


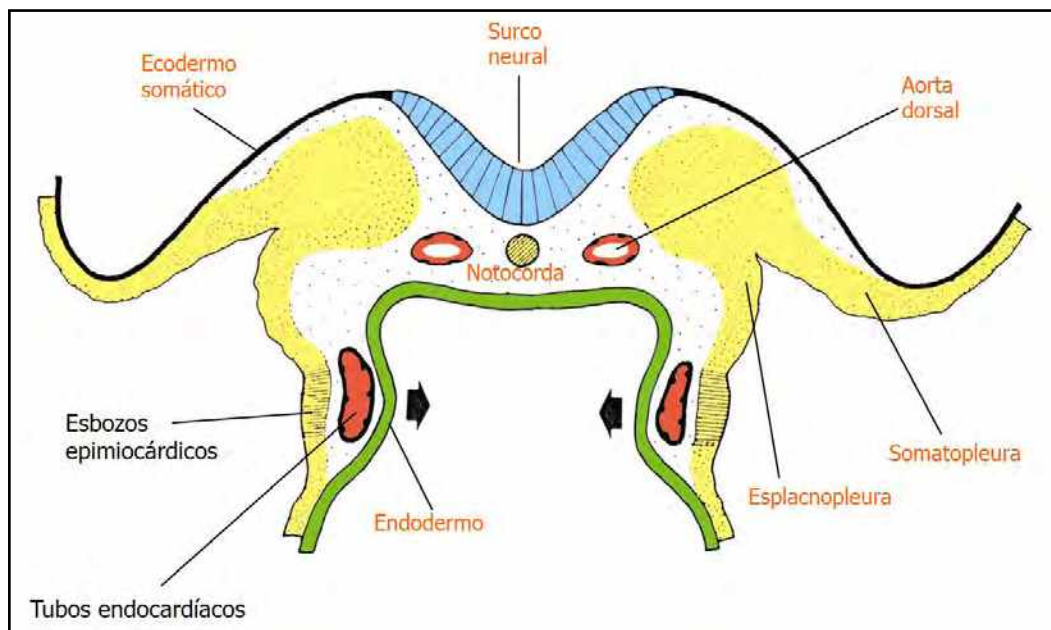
Fig. 1.9 Patrones de expresión génica en las crestas cardíacas.

Crestas cardíacas (islotos)	Expresión homogénea	Eje derecha-izquierda (D-I)	Eje anterior-posterior (A-P)	Eje dorsal-ventral (D-V)
Genes estructurales			SERCA-2 (A) PBL (P)	
Factores de transcripción	NKX GATA 4-5-6 MEF2c HANDs SRF, CARP Tbx-5 pCMF1, Mesp1 Midori cCLP-1	Pitx-2 (I)	HTR-1 (P) HTR-2 (A) Irx4 (A)	

**Cuadro 1.1: patrones de expresión génica en las crestas cardíacas (islotos)** (Franco D. y col.).

**SERCA2:** bomba de calcio del retículo endoplásmico. **PBL:** fosfolambán. Ambos son responsables de la polaridad cardíaca, aunque no haya aun contracción miocárdica.

**2. Formación de dos tubos endocárdicos (19 días):** los *dos tubos endocárdicos*, uno a cada lado, originados por canalización/fusión de los islotos hemangiogénos. Junto a cada tubo endocárdico, la *esplacnopleura* forma el *esbozo epimiocárdico* (Fig. 1.10).



**Fig. 1.10 Corte transversal: embrión 19 días** (Gómez Dumm C, cap. 18: Cónsole G).

Los *tubos endocárdicos* se fusionan en la línea media debido al plegamiento dorsoventral del embrión. El esbozo cardíaco sobresale en el *celoma intraembrionario*, que constituye la *cavidad pericárdica primitiva* y permanece unido por medio de un *mesocardio dorsal*. Revestimiento interno: *endotelio*. Pared: *gelatina cardíaca* y *esbozo epimiocárdico* originado de la *esplacnopleura* (Fig. 1.11).



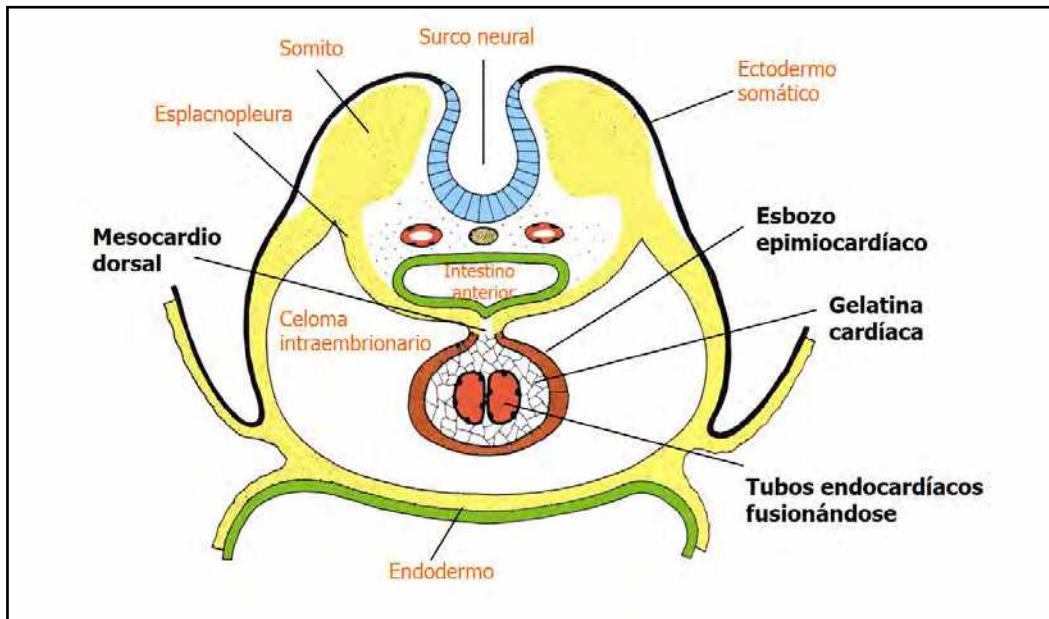


Fig. 1.11 Corte transversal: embrión de 21 días (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

El área cardiogénica está ahora ubicada ventralmente con respecto a la *lámina procordal* que forma la *membrana bucofaringea* por aposición de las láminas de ecto-endodermo. La cavidad pericárdica, antes ubicada arriba de la placa cardiogénica, se ubica ahora ventralmente con respecto a los tubos cardíacos que irán a la fusión (Fig. 1.12).

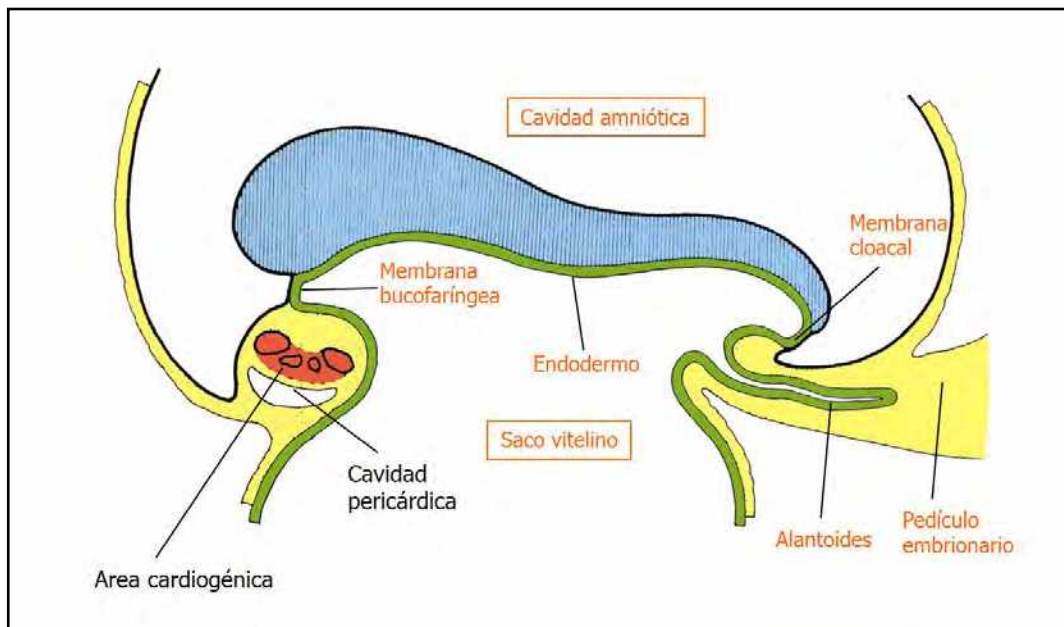


Fig. 1.12 Corte sagital: embrión 21 días (Gómez Dumm C, cap. 18: Cónsole G).

En un estadio embrionario de aproximadamente 21 días (Fig. 1.13 A-B), se observa una vista ventral de los *tubos endocárdicos*, sin su cubierta mioepicárdica. Los lugares de *fusión* han comenzado por la región cefálica. En la porción caudal, los tubos permanecen todavía separados. El esbozo endocárdico comunica a nivel cefálico con los arcos aórticos. En B se observan los tubos cardíacos dentro de la cavidad pericárdica *fusionados parcialmente*.

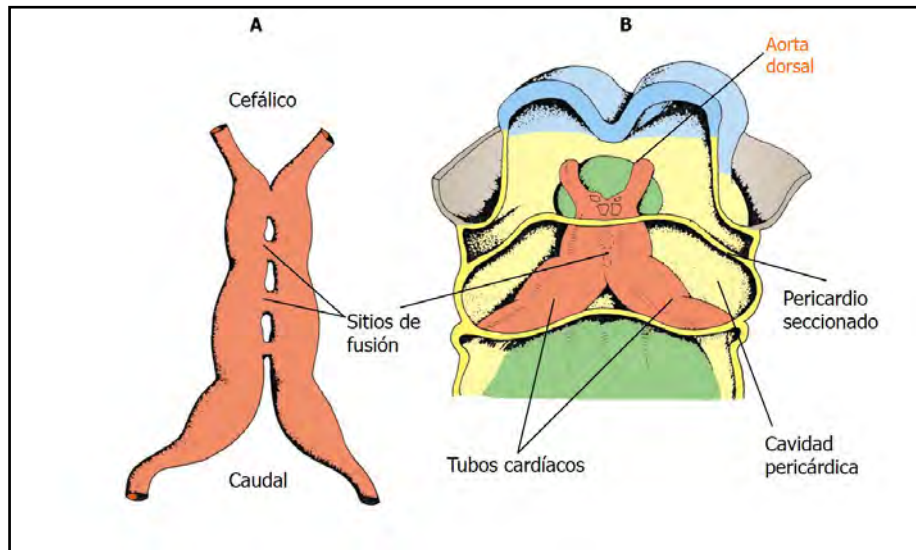


Fig. 1.13 A-B Vista ventral: embrión de 21 días (Gómez Dummm C, cap. 18: Cónsole G).

En la **Figura 1.14** se muestra la *cavidad pericárdica* con el *tubo endocárdico derecho*, separado del tubo del lado opuesto. El corte pasa por los lugares de fusión de dichos tubos. La pared del tubo cardíaco muestra la *gelatina cardíaca* y el *mioepicardio*.

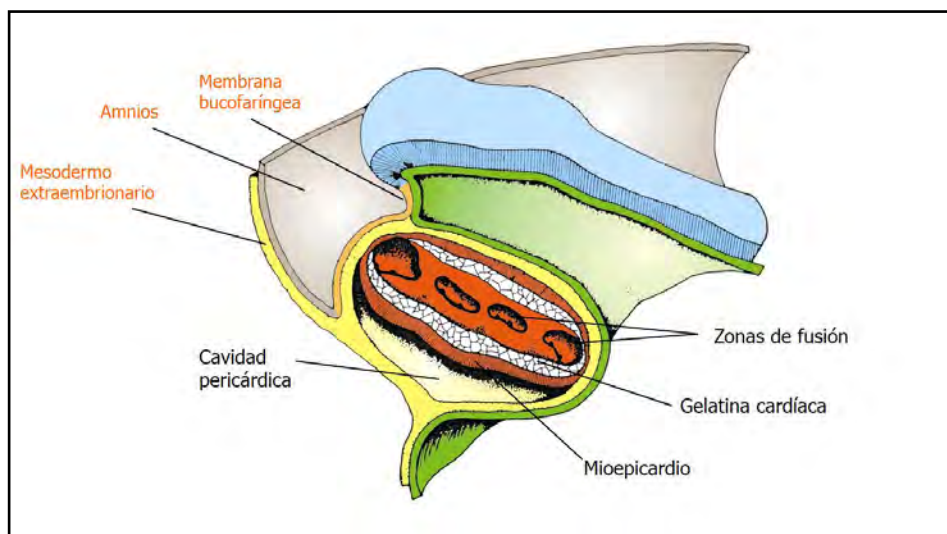


Fig. 1.14 Corte sagital: tercio cefálico, embrión 21 días (Gómez Dummm CL, cap. 18: Cónsole G).

**3. Formación del tubo cardíaco único (22 días):** el corazón tubular primitivo deriva de diferentes tejidos: **a. Mesodermo esplácnico:** *miocardio atrial y ventricular*. **b. Mesodermo cefálico paraaxial y lateral:** *endotelio*. **c. Crestas neurales:** *tracto de salida* de grandes vasos. Los componentes cefálicos se integran con los de la región cervical y cuando el corazón desciende a la cavidad torácica, los acompañan. A los 22 días, (**Fig. 1.15**) se observa un único tubo *endocárdico*, resultado de la fusión de los dos tubos endocárdicos laterales. La *gelatina cardíaca* corresponde al *tejido conectivo subendotelial*. La *cubierta mioepicárdica* desarrolla el *miocardio* y el *epicardio* (*hoja visceral del pericardio*). El corazón está ubicado dentro del celoma que forma la *cavidad pericárdica*, sostenido por el *mesocardio dorsal*. La *hoja visceral del pericardio* se forma a partir de la *esplacnopleura*, mientras que la *hoja parietal* del mismo se origina de la *somatopleura*.

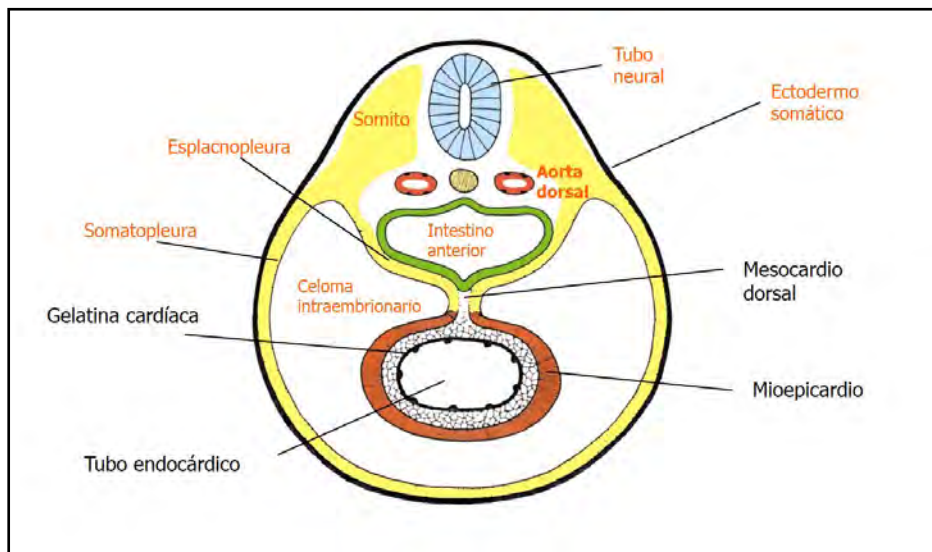


Fig. 1.15 Corte transversal: embrión 22 días (Gómez Dumm CL, cap. 18 Cónsole G).

La **figura 1.16** muestra el *tubo cardíaco único* (microscopía electrónica de barrido: MEB).

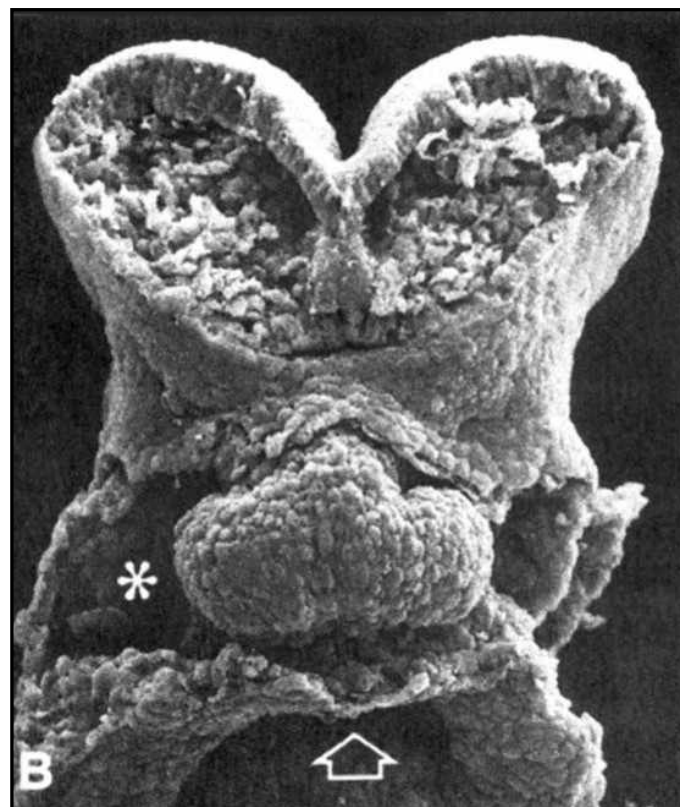


Fig. 1.16 Tubo cardíaco único (MEB) (Langman-Sadler).

El corazón humano comienza a latir alrededor del día 21 embrionario. Durante la fase inicial de su acción de bombeo, se ve como un *vaso sanguíneo pulsante* que está formado por un tubo endotelial interno, una capa media de matriz extracelular y una capa externa. A pesar de la ausencia de válvulas, este corazón tubular genera un *fljo sanguíneo unidireccional*. Este hecho plantea la pregunta de cómo funciona. Las *ondas peristálticas* se desplazan desde el extremo venoso al extremo arterial. Recientes datos hemodinámicos de embriones vivos, demostraron que el corazón embrionario tubular no funciona

como una bomba peristáltica técnica, ni como una bomba clásica de Liebau. La pregunta sobre cómo funciona el tubo cardíaco embrionario aún espera una respuesta.

El **cuadro 1.2** presenta la **expresión génica en el tubo cardíaco único**, marcando los genes estructurales y los factores de transcripción con sus gradientes.

Tubo cardíaco único	Expresión homogénea	Eje derecha-izquierda	Eje anterior-posterior	Eje dorsal-ventral
<b>Genes estructurales</b>	Miosina (MLC) Troponina Tropomiosina		$\alpha$ MHC, MLC2a, actina-c, PLB (A) $\beta$ MHC (A), SERCA 1-2 (P), RyR (rianodina)	
<b>Factores de transcripción</b>	Nkx, CARP GATA 4-6 MEF2c, HTR-3, SRF, $\rho$ CMF-1, Midori, dHAND	Pitx-2 (I)	Irx-4 (A) HTR-1 (P) HTR-2 (A)	eHAND (V)

**Cuadro 1.2 Patrones de expresión génica en el tubo cardíaco único.** (I): Izquierda; (A): anterior; (P): posterior; (V): ventral; actina-c: actina cardíaca (Franco D. y col.).

La familia del *factor de crecimiento fibroblástico* (FGF) humano comprende más de 22 miembros. Los **FGF 1-10-16-18-20-22** actúan como señales paracrinas y los **FGF 15-19-21-23** como señales endocrinas en el desarrollo del corazón embrionario. **FGF-2 y 10** estimulan la diferenciación cardíaca de células madre y la reprogramación de fibroblastos en cultivos. Estos hallazgos proporcionan nuevos conocimientos sobre las funciones de la señalización de **FGF** en el corazón y tienen consecuencias en las posibles estrategias terapéuticas. Los modelos actuales de **asimetría derecha-izquierda** sostienen que una señal asimétrica temprana se genera a *nivel nodal* y se transduce al *mesodermo de la placa lateral* en una cascada lineal a través de la **molécula de señal nodal**. El factor homeobox **Pitx-2** regula la **asimetría derecha-izquierda**.

Los experimentos de ganancia y pérdida de función han desentrañado su rol fundamental en la **señalización izquierda-derecha**. Se ha propuesto un vínculo con la **irilación auricular** en base a estudios de asociación de todo el genoma. El homeodominio **Nkx-2.5** controlaría la **expresión asimétrica izquierda-derecha** del gen **bHLH eHAND** durante el desarrollo cardíaco. Los patrones de expresión **HAND-1** determinan el **eje dorso-ventral**, **Irx-4** y **TBx-5** el **eje anteroposterior** e **Irx5** distingue entre *miocardio primario* y *de cámara*.

En resumen, se requiere la regulación de  $\beta$ -**catenina** y **Shh**, **BMP** y la señalización **WNT** para promover la diferenciación de cardiomiocitos. La regulación de la expresión del gen miofibrilar está impulsada por **SRF** junto con los factores **Nkx-2.5** y **GATA**. **SRF** también regula la expresión de los **microARN** que promueven la retirada del ciclo celular.

Las vías de *hipoxia* también pueden contribuir a la diferenciación de miocitos. La **figura 1.17** muestra los **patrones de expresión génica en los tubos endocárdicos en fusión medial**.

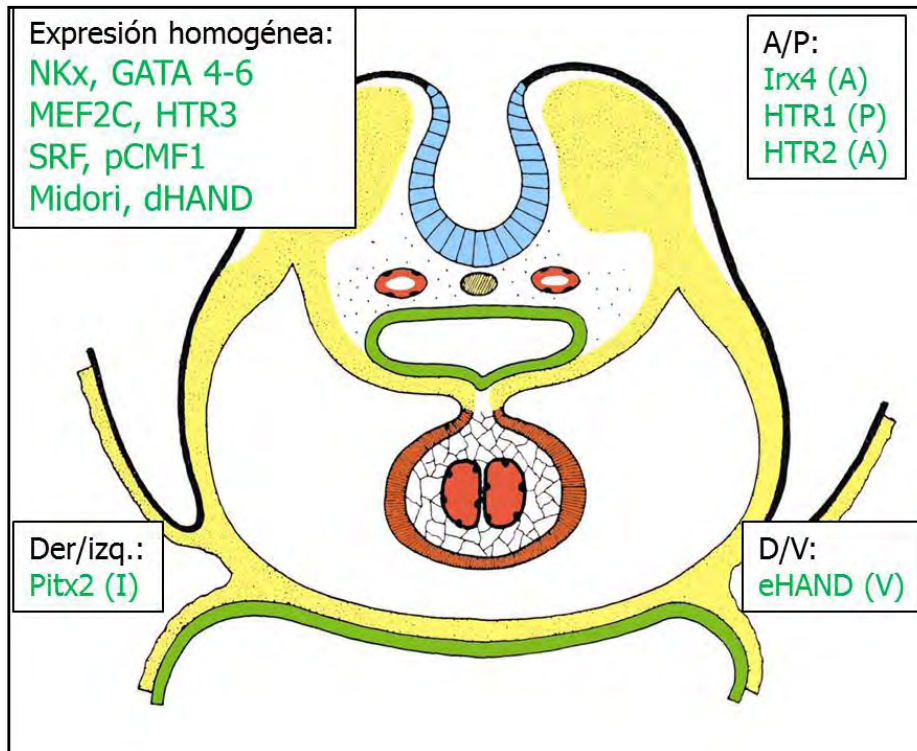


Fig. 1.17 Patrones de expresión génica en los tubos cardíacos en fusión medial.

El tubo cardíaco está sostenido por el mesocardio dorsal, que comienza a reabsorberse y origina el seno transversal del pericardio. Al desaparecer el mesocardio, el corazón queda unido a la cavidad pericárdica por sus extremos (Fig. 1.18).

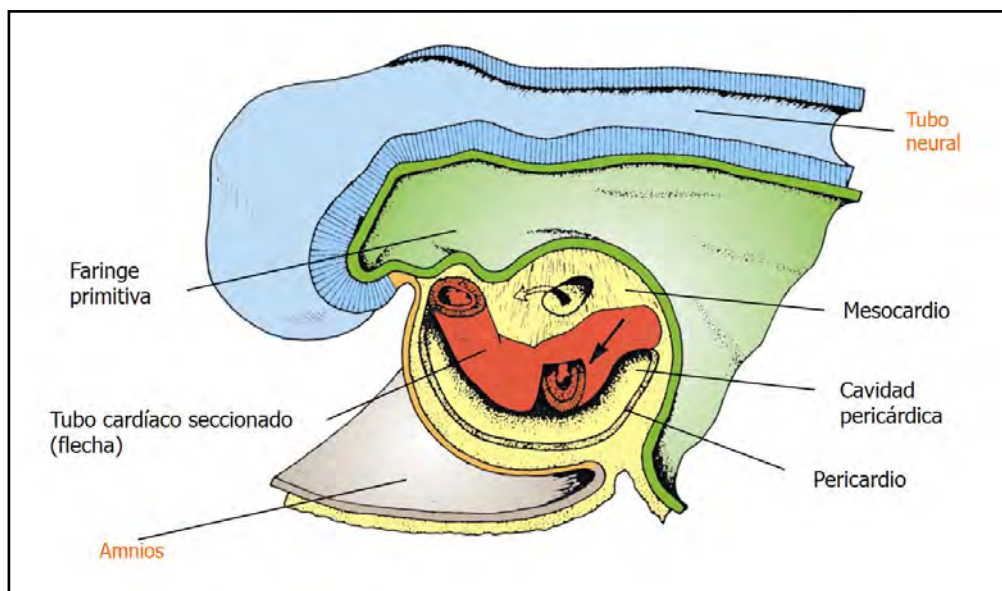


Fig. 1.18 Corte sagital: tercio cefálico, embrión de 21 días (Gómez Dumm C, cap. 18: Cónsole G).

El tubo cardíaco experimenta crecimientos diferenciales y aparece dividido de modo incompleto en varias porciones dilatadas, separadas exteriormente por surcos. En sentido cefalocaudal se observan: el bulbo cardíaco, que comunica con la raíz de las aortas, el ventrículo, la aurícula y el seno venoso. La parte más caudal del tubo aún permanece doble y es extrapericárdica (Fig. 1.19).

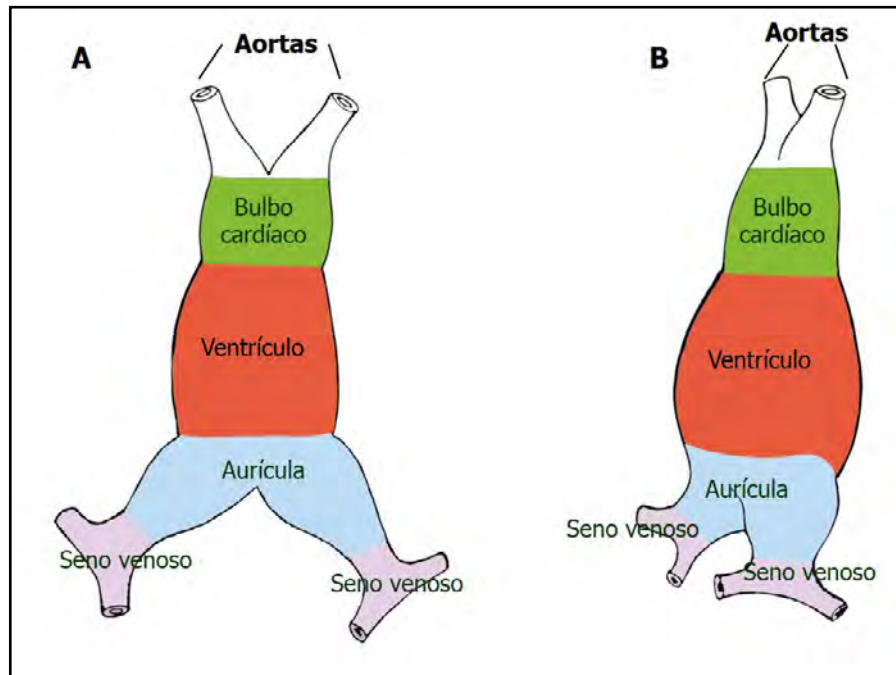


Fig. 1.19 Vista ventral-semiperfiizquierdo del tubo cardíaco de embrión de unos 22 días.  
(Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

La **gura 1.20** presenta la expresión génica en el **tubo cardíaco único** considerando los factores de transcripción según *polaridad y lateralidad cardíaca*.

Polaridad cardíaca: **ZIC 3-Xq 26.2, SMAD-5, GDF-1**. Lateralidad cardíaca: **Shh, FGF-8**.

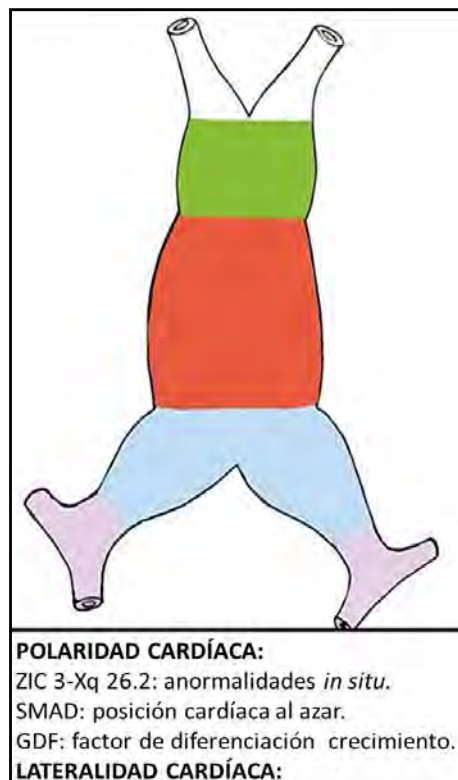


Fig. 1.20 Patrones de expresión génica del tubo cardíaco único.

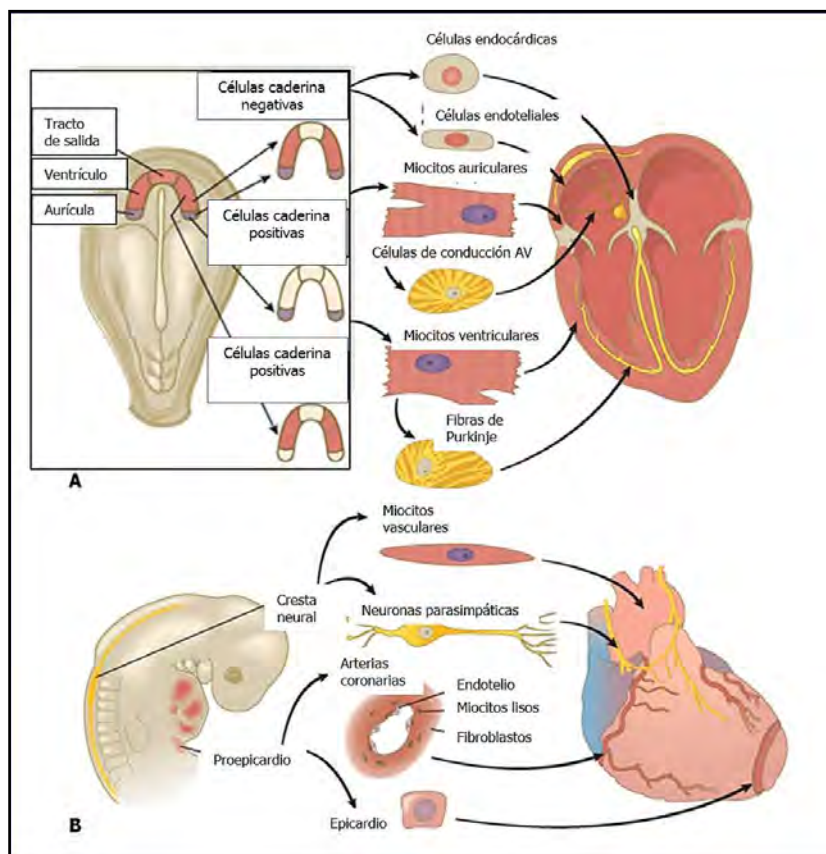


Fig. 1.21 A-B Histogénesis cardíaca (Heart Development, Academic Press).

En la **figura 1.21 A-B** se ve la histogénesis cardíaca:

*Células caderina positiva* → *miocitos auriculares y ventriculares*.

*Células caderina negativa* → *almohadillas endocárdicas y endotelio endocárdico*.

*Fibras de Purkinje* (sistema de conducción) derivan de *miocitos cardíacos modificados*.

El *proepicardio* origina *epicardio y arterias coronarias*.

De la *cresta neural* migran *neuronas parasimpáticas cardíacas*.

**Figura 1.22:** migración de células de la cresta neural hacia el tronco y bulbo arterioso.

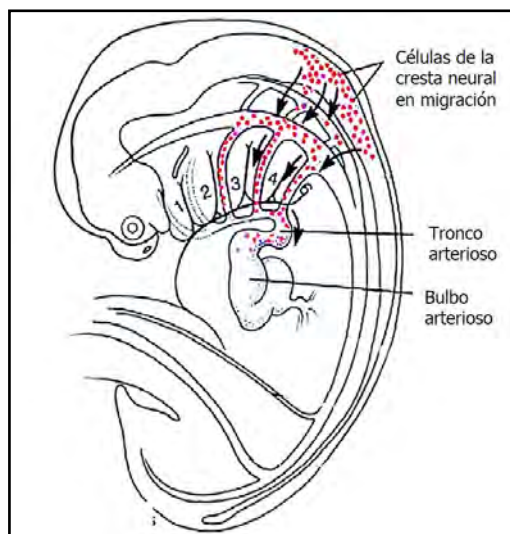


Fig. 1.22 Cresta neural: migración celular hacia el tracto de salida (Vila Bormey MA.).

**Factores de expresión génica del período embrionario:** (A-C): patrones de períodos anteriores; (D-K): **SERCA-2a**; (D-E): **PBL**; (F-G): diferencias *sistémica* y *pulmonar*: **dHAND** y **eHAND**; (H): gradiente *anteroposterior*: **troponina**; (I): *derecha-izquierda*: **Pitx-2**; (J): *cardionector*: **Irx1-2**; (K): *miocardio trabeculado*: **ANF** (K); (L-O): *ratones transgénicos*.

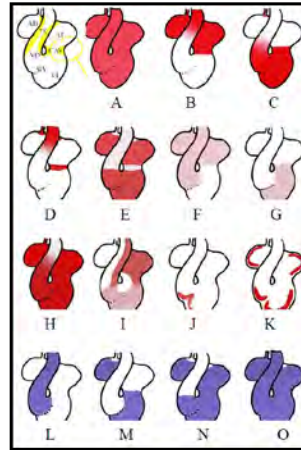


Fig. 1.23 Patrones de expresión génica en el período embrionario (Franco D. y col, 2002).

El **cuadro 1.3** detalla los *patrones de expresión génica del corazón embrionario en tracto de entrada, atrios, canal AV, ventrículos y tracto de salida*.

Corazón embrionario	Estructuras	Tracto de entrada	Atrios	Canal AV	Ventrículos	Tracto de salida
	<b>Proteínas contráctiles</b>	$\alpha$ y $\beta$ MHC MLC 1-2a/v Troponina MLC2a	Amhc MLC1a MLC2a/v	$\alpha$ y $\beta$ MHC MLC 1-2a/v MLC2v	Bmhc MLC1v MLC2a/v	$\alpha$ y $\beta$ MHC MLC1a/v
	<b>Metabolismo del calcio</b>	SERCA2	SERCA2	PBL	PBL	PBL
	<b>Discos intercalares</b>	Cx45	Cx40	Cx45	Cx40-43-45	Cx45
	<b>Canales iónicos</b>	SCN5A KCNH2 KCNQ1 KCNE2/E3	SCN5A KCNH2 KCNQ1 KCNE2/E3	SCN5A KCNH2 KCNQ1 KCNE3	SCN5A KCNH2 KCNQ1 KCNE1/E3	SCN5A KCNH2 KCNQ1 KCNE1/E3
	<b>Factores de transcripción</b>	Pitx-2 (I) TBx-5 y 2 HRT-1	eHAND, Pitx-2 (I), TBx-5, HRT1 Irx-3	Pitx-2 (I) TBx-5 y 2 e/dHAND	TBx-5 (I) Pitx-2 (V) Irx 1,2,3,4 HTR-2, Dhand	Pitx-2 (I) HTR Irx-4

**Cuadro 1.3 Patrones de expresión génica en el corazón embrionario**

(I): izquierda; (V): ventral (Franco D. y col.).



El corazón se forma a partir de las **células progenitoras de dos regiones bilaterales del mesodermo lateral anterior** que luego se unen en la línea media.

Tres poblaciones de precursores han sido identificadas:

**a. Células del mesodermo cardiogénico.**

**b. Proepicardio.**

**c. Células de la cresta neural cardíaca.**

Se ha establecido una jerarquía celular de las **células progenitoras cardíacas** y su especificación de linaje (**fig. 1.28**).

Varias rutas de señalización (**BMP, Nodal, WNT/ $\beta$ -catenina, FGF**) interactúan para inducir mesodermo. Los precursores mesodérmicos **Brachyury (Bry)** primero se diferencian a través de hemangioblastos **Bry<sup>+</sup>/Flk-1<sup>+</sup>** hacia los *linajes endoteliales* y de *células sanguíneas*. Más tarde, después de la regulación de la señalización de **Wnt/ $\beta$ -catenina** y la inducción de señales de **WNT**, se produce una segunda ola de **Bry<sup>+</sup>/Flk-1<sup>+</sup>** y aparecen los *progenitores mesodérmicos*.

La señalización de **Eomesodermina** impulsa la especificación del mesodermo cardiogénico a partir de estos precursores mesodérmicos primitivos. El *mesodermo cardiogénico* se caracteriza por la expresión del **mesodermo posterior 1 (Mesp1)**. Los precursores cardíacos derivados del mesodermo temprano experimentan una mayor restricción de linaje y se diferencian en grupos de progenitores que pueblan los *campos cardíacos primario y secundario*. En esta etapa, los progenitores del *campo primario* comienzan a diferenciarse de la acción de **BMP y FGF** hacia *cardiomiocitos y células musculares lisas*, mientras que **Wnt/ $\beta$ -catenina, FGF y Shh** endodérmica mantienen a los progenitores del *campo secundario* en *estado proliferativo*. Dichos progenitores se definen por la firma molecular **Isl-1<sup>+</sup>/Nkx-2.5<sup>+</sup>/Flk-1<sup>+</sup>**. Los progenitores del *campo secundario* ahora se agregan gradualmente al tubo del corazón en bucle y se restringen aún más en su potencial de diferenciación. Se pueden distinguir dos subpoblaciones de progenitores secundarios. Una población marcada por la expresión de **Isl-1** y **Flk-1** se diferencia en *células endoteliales y células de músculo liso*, mientras que un segundo grupo de precursores de **Isl-1<sup>+</sup>/Nkx-2.5<sup>+</sup> SHF** proporciona *células de músculo liso y cardiomiocitos*, además de contribuir a los *linajes proepicárdicos* (poblaciones **Wt1<sup>+</sup>/Tbx18<sup>+</sup> y Scx<sup>+</sup> Sema3D<sup>+</sup>**), que luego forman *fibroblastos cardíacos*, *células de músculo liso*, *células endoteliales* y *cardiomiocitos*.

Estas distintas poblaciones de progenitores secundarios se diferencian de las señales de **BMP** del mesodermo de la placa lateral, así como de las señales de **Wnt Notch**. En mamíferos, la ruta de **Notch** consiste en cuatro proteínas (**Notch 1-4**) que proporcionan una comunicación efectiva entre células adyacentes y participan en el desarrollo de: *canal AV, válvula aórtica, ventrículos y tracto de salida*. El patrón secundario se rige por señales **RA y TGF- $\beta$** .

La *red central de transcripción y señalización* regula el desarrollo cardíaco temprano. Esta compleja red está formada por factores de crecimiento y reguladores transcripcionales (**BMP, WNT, FGF, Nkx-2.5 y GATA 4**) y rige para el desarrollo de ambos campos cardíacos (**fig. 1.24**).

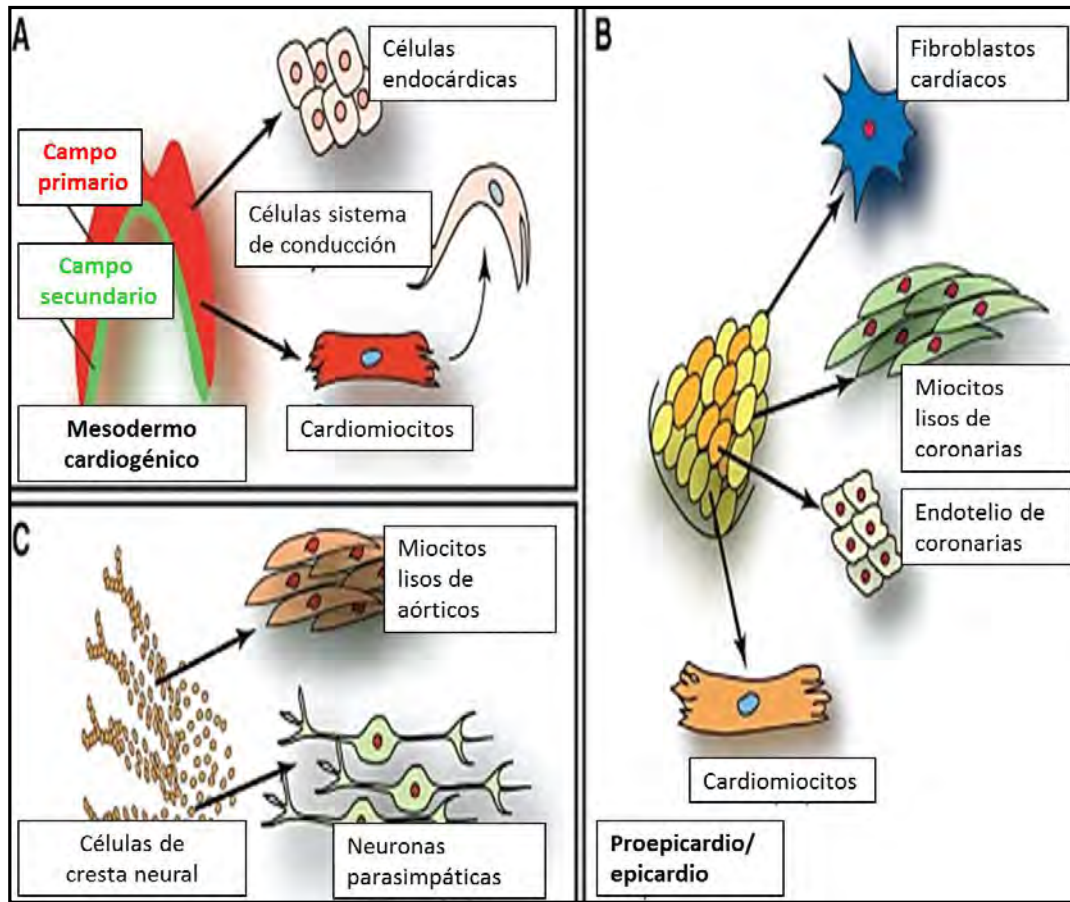


Fig. 1.24 Progenitores cardíacos (Brade y col., modificado).

A. El mesodermo cardiogénico alberga los **campos cardíacos primario y secundario**. Genera *miocardio ventricular, auricular y tracto de salida, células de endocardio, sistema de conducción y almohadillas aórtica y pulmonar*.

B. Los progenitores del proepicardio originan *epicardio y fibroblastos intersticiales, miocytes lisos vasculares, células endoteliales coronarias y miocytes del tabique interventricular*. La interacción del epicardio con el miocardio es crucial para la maduración de la cámara y el crecimiento del miocardio ventricular.

C. Los progenitores de la cresta neural cardíaca dan lugar a las *células del músculo liso distal del tracto de salida y la cresta aorticopulmonar*, así como al *sistema nervioso autónomo del corazón*. El desarrollo de las *válvulas cardíacas y del tabicamiento cardíaco* también es dependiente de los progenitores de la cresta neural.

Las *células proepicárdicas* que flotan libremente se unen al miocardio desnudo, comenzando en la región del canal AV.

El corazón completo está cubierto por una *lámina epitelial epicárdica*. Las células epicárdicas experimentan una transición epitelial-mesénquimal (mediada por las señales **WNT**, **FGF** y **Wt1/Snail**) y aparecen las *células epicárdicas* que se diferencian hacia varios tipos de células y contribuyen a formar la *vasculatura coronaria* y los *fibroblastos cardíacos*.

La señalización de **FGF** a través de **Mek1/2** es dominante sobre la señalización de **BMP** a través de **Smad**. El epicardio secreta factores importantes que inducen la proliferación del miocardio y, por lo tanto, el crecimiento de la *zona compacta del miocardio*.

La **figura 1.25** muestra formación de proepicardio y epicardio.

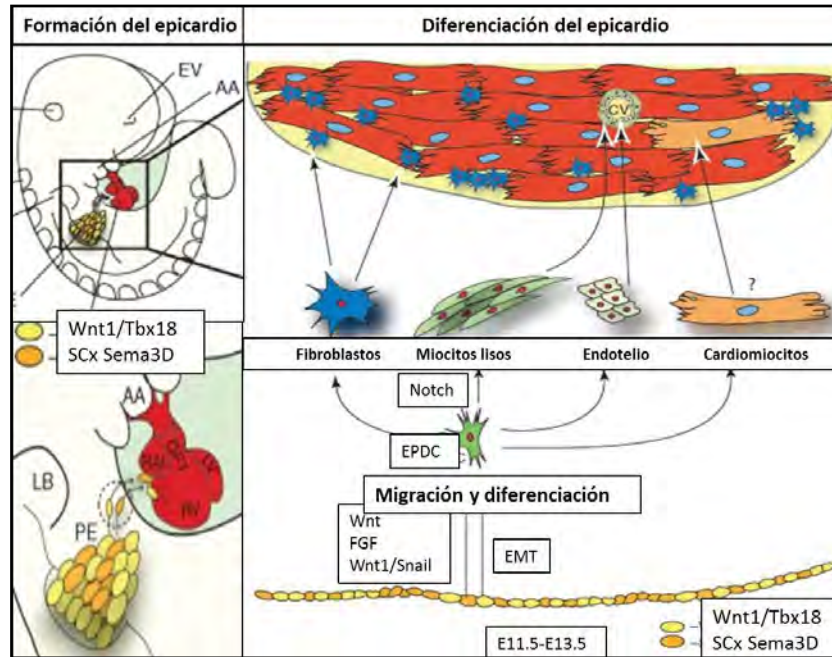


Fig. 1.25 Formación de proepicardio y epicardio (Brade y col., modificado).

El tubo cardíaco primario se somete a una remodelación extensa que incluye septación a nivel auricular, AV, ventricular y del troncocono. Se requiere la alineación y fusión de los componentes del tabique para asegurar la separación completa del corazón. Las deficiencias en los factores de transcripción conducen a defectos septales en todos los niveles.

La alteración de las vías de modulación, que involucra principalmente a las poblaciones de células derivadas de campo cardíaco secundario y a los genes expresados en ellas, da como resultado un espectro de defectos del tabique ventricular ubicados a nivel del tracto de salida.

En el polo venoso, se puede explicar una variedad de defectos del tabique auricular. Los diversos defectos pueden ocurrir como anomalías aisladas o dentro de las familias.

**4. Formación del asa cardíaca (23-28 días):** el crecimiento del tubo cardíaco, más rápido que el de la cavidad que lo contiene, hace que el mismo se incurve en forma de “S” o *asa cardíaca*. La parte que comprende al *bulbo* y al *ventrículo* crece rápidamente y el corazón se dobla sobre sí mismo, de manera que esas dos partes se desplazan en sentido ventral, caudal y algo hacia la derecha.

La *aurícula* y el *seno venoso* tienden a ubicarse dorsalmente. Del bulbo cardíaco nacen las raíces aórticas, pero no forman parte del tubo cardíaco (Fig. 1.26).

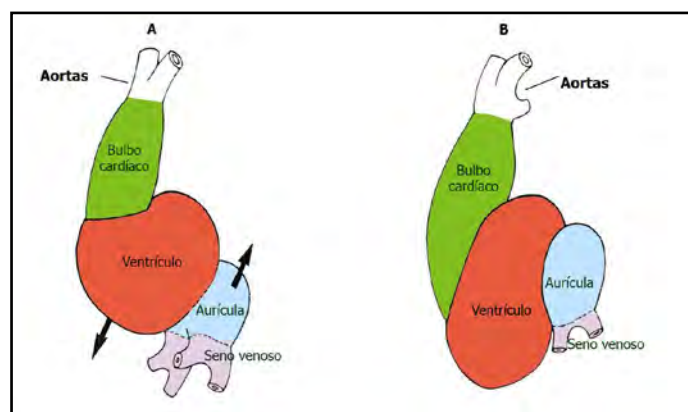


Fig. 1.26 Vista ventrolateral izquierda (24-25 días) y lateral izquierda (26 días) de un corazón en desarrollo (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

La microscopía electrónica de barrido permite mostrar el *asa cardíaca* con *ventrículo* (V), *aurícula* (A) y *seno venoso* (SV) (Fig. 1.27).

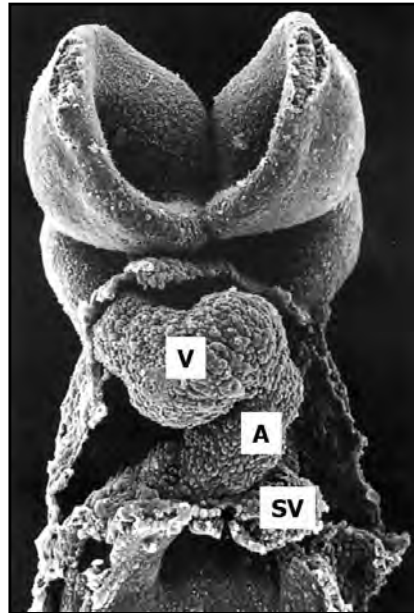


Fig. 1.27 Asa cardíaca. V: ventrículo, A: aurícula y SV: seno venoso (MEB). (Langman-Sadler).

El **cuadro 1.4** muestra la expresión génica en el **asa cardíaca** según ejes espaciales. El *eje derecha-izquierda* es regulado por el **Pitx-2**. Además, la expresión del transgén **P2Ztg** que detecta bajos niveles de **Pitx-2** mostró expresión en miocardio parietal y septal, almohadillas endocárdicas del conducto AV y tracto de salida.

Asa cardíaca	Expresión homogénea	Eje derecha-izquierda	Eje anterior-posterior	Eje dorsal-ventral
<b>Genes estructurales</b>	Miosina (MLC) Troponina Tropomiosina Tropomodulina		$\alpha$ MHC, MLCa, actina-c, PBL (A) BMHc (A), SERCA-2 (P)	
<b>Factores de transcripción</b>	Nkx, GATA-4, MEF-2, HTR-3, SRF, CARP, pCMF1, Midori	Pitx-2 (I)	HTR-1(P) HTR-2(A) GATA 5 y 6	Irx-4 (V) eHAND (V)

**Cuadro 1.4 Patrones de expresión génica en el asa cardíaca.** (I): Izquierda; (A): anterior; (P): posterior; (V): ventral; actina-c: actina cardíaca (Franco D. y col, 2002).

La **figura 1.28** muestra el **asa cardíaca** en formación señalando los factores transcripción según gradientes:

- Expresión homogénea: **Nkx, GATA-4, MEF-2, HTR-3, SRF, CARP, pCMF-1, Midori.**
- Anterior-posterior (A/P): **HTR-1, HTR-2, GATA 5-6.**
- Derecha-izquierda (Der/izq.): **Irx-4, eHAND.**
- Dorsal-ventral (D/V): **Pitx-2.**

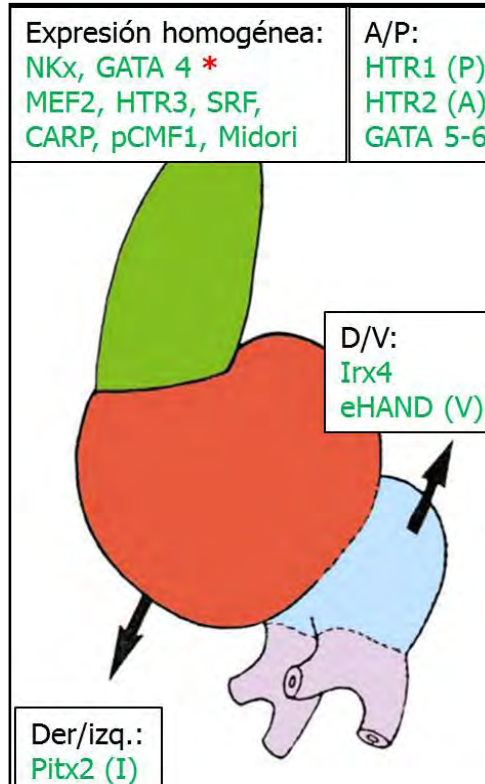


Fig. 1.28 Patrones de expresión génica en el asa cardíaca en formación.

La **figura 1.29** muestra la aparición del *bulbo cardíaco*, en parte cubierto por el ventrículo, que ya puede denominarse *ventrículo izquierdo primitivo*. La *aurícula*, arrastrando al *seno venoso*, se ubica dorsal y cefálicamente con respecto al ventrículo, y permanece ahora dentro de la cavidad pericárdica. En **B** se representa el *bulbo cardíaco* formado por tres partes: el *tronco arterioso*, el *cono arterioso* y el *ventrículo derecho primitivo*. Las dos primeras porciones constituyen el denominado *troncocono*. El ventrículo izquierdo está separado exteriormente del bulbo cardíaco por el *surco bulboventricular*. Entre ambos ventrículos se insinúa el *surco interventricular*. La aurícula crece y queda limitada por el tubo digestivo (dorsal) y por el bulbo (ventral), crece hacia los lados y forma los esbozos de las *aurículas derecha e izquierda*, todavía comunicando ampliamente entre sí.

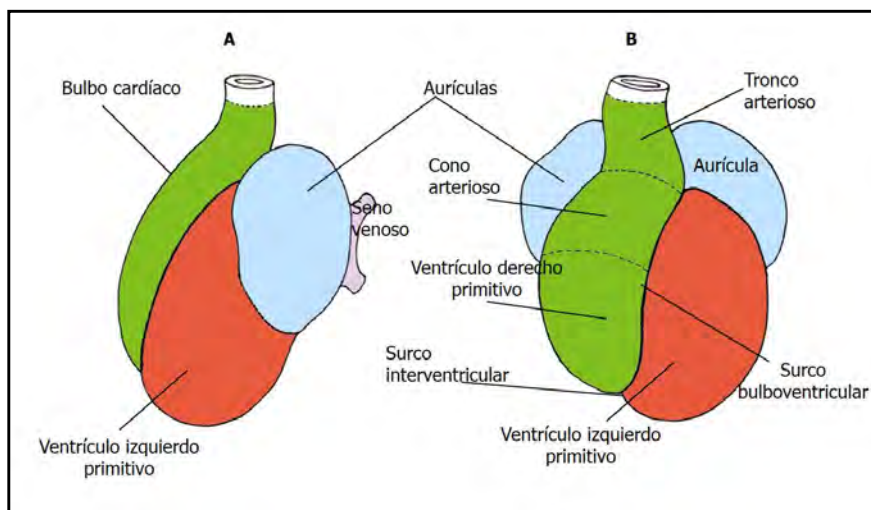


Fig. 1.29 Corazón en desarrollo a los 28 días: cara lateral y vista frontal (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

El tronco arterioso origina aorta y pulmonar. El cono arterioso forma infundíbulo de aorta y pulmonar. El ventrículo derecho primitivo da ventrículo derecho. El ventrículo izquierdo primitivo casi todo el ventrículo izquierdo. Existe una comunicación entre las cavidades por medio del orificio auriculoventricular (AV). Se ven aurículas primitivas dorsales (Fig. 1.30).

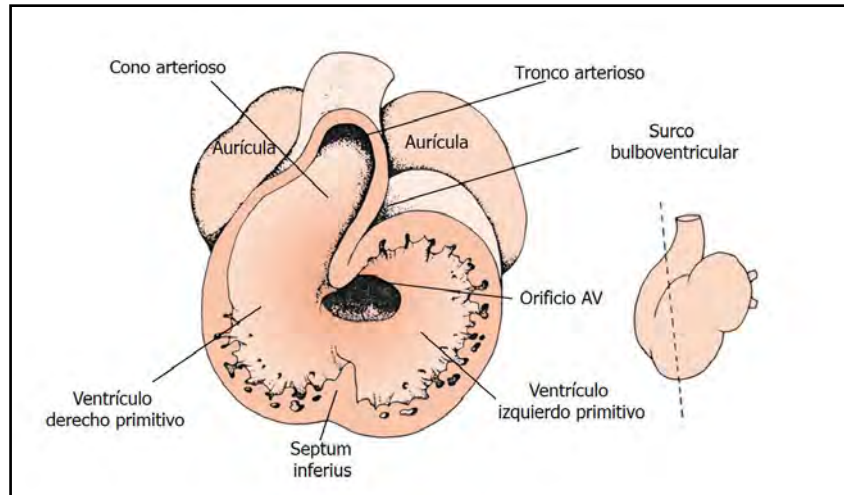


Fig. 1.30 Corte frontal de corazón, embrión 28 días (Gómez Dumm CL, cap. 18: Cónsole G).

**5. Desarrollo del seno venoso (25 días-11 semanas):** el seno venoso, ubicado transversalmente, se compone de dos cuernos. En cada prolongación desembocan las venas vitelinas, umbilicales y vena cardinal común, ésta última formada por la confluencia de las venas cardinal anterior y posterior. El seno venoso desemboca en la aurícula por medio del orificio sinoauricular (Fig. 1.31).

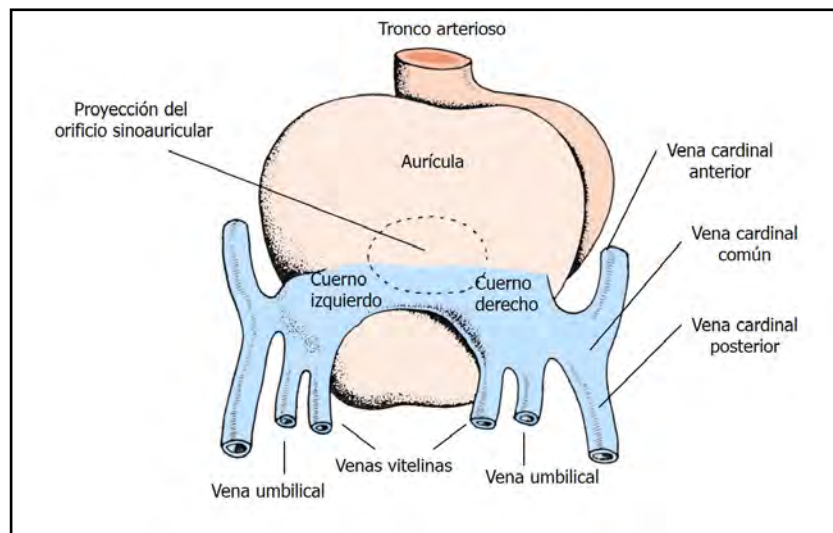


Fig. 1.31 Vista dorsal del seno venoso en desarrollo, a los 25 días. (Gómez Dumm CL, cap. 18: Cónsole GM, 2003).

El orificio de desembocadura del seno venoso en la aurícula está desplazado hacia la derecha y se abre ahora en la aurícula derecha primitiva. El cuerno derecho tiene mayor desarrollo y el izquierdo es más largo. Se produce entonces una desviación de sangre del lado izquierdo al derecho, que provoca transformaciones venosas. Las venas umbilicales se obliteran, así como también la vena vitelina izquierda. La vena vitelina derecha da origen a la vena cava inferior. Las venas cardinales se mantienen sin cambios (Fig. 1.32).

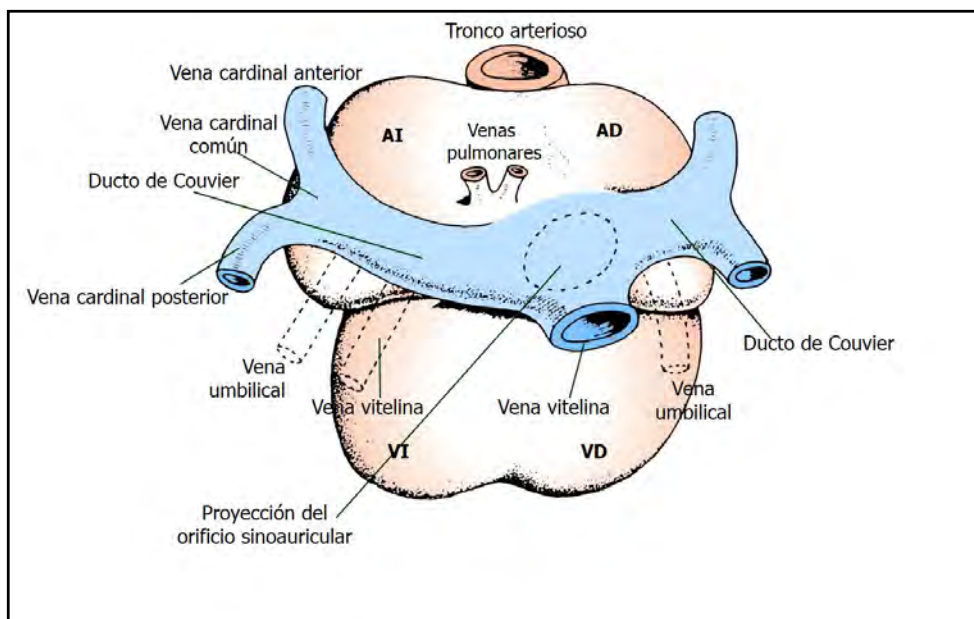


Fig. 1.32 Seno venoso, 5 semanas (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

El *cuerno derecho del seno venoso* se incorpora a la aurícula derecha. El seno venoso se abre a través del *orificio sinoauricular*. La *vena cardinal común izquierda* se oblitera y desaparecen las *venas cardinales anterior y posterior* de ese lado. El cuerno izquierdo del seno venoso y en parte la vena cardinal común izquierda originan la *vena oblicua de la aurícula izquierda o vena de Marshall*. La parte proximal del cuerno izquierdo forma el *seno coronario* (Fig. 1.33).

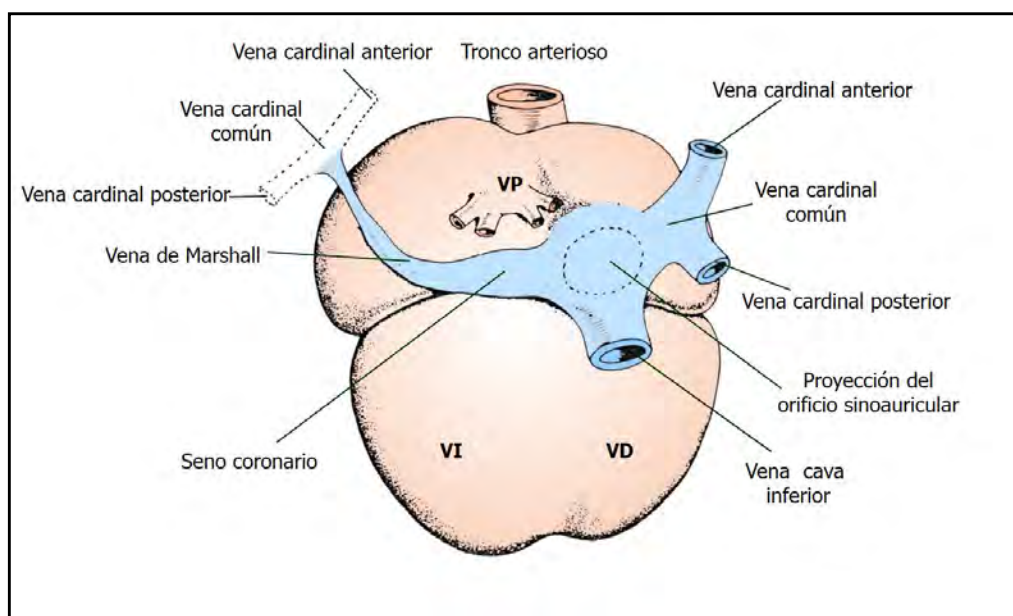


Fig. 1.33 Evolución del seno venoso a las 8 semanas. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

La **Figura 1.34** muestra el desarrollo definitivo del *seno venoso*, en un feto de 11 semanas. La vena cardinal común derecha, junto con la vena cardinal anterior de ese lado, forman la *vena cava superior*, que desemboca en la *aurícula derecha*. La *vena cava inferior*, que se formó a expensas de la vena vitelina derecha, desemboca separadamente en la *aurícula derecha*. Se observa también el *seno coronario* y la *vena de Marshall*. Las *cuatro venas pulmonares* desembocan en la *aurícula izquierda*.

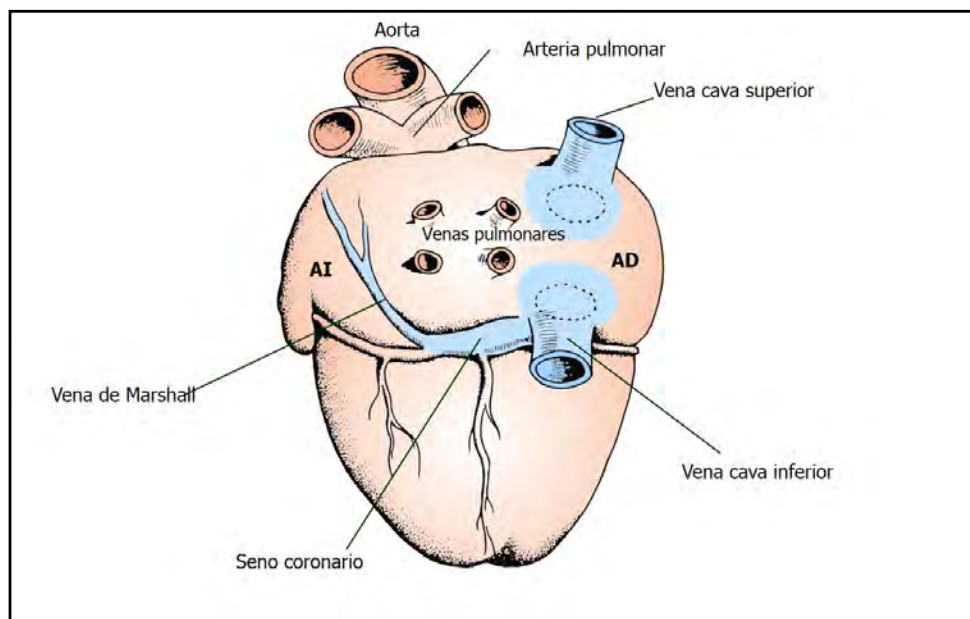


Fig. 1.34 Seno venoso en feto de 11 semanas (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole G3).

**6. Tabicamiento del canal auriculoventricular (AV) (5 semanas):** se ven: troncocono, ventrículo, aurícula y seno venoso, que desemboca en la aurícula por medio del orificio sinoauricular. En el orificio auriculoventricular crecen dos rebordes mesenquimatosos: las almohadillas endocárdicas ventrocefálica que fusionadas dan el tabique intermedio. El conducto AV forma dos orificios auriculoventriculares, derecho e izquierdo (Fig. 1.35)

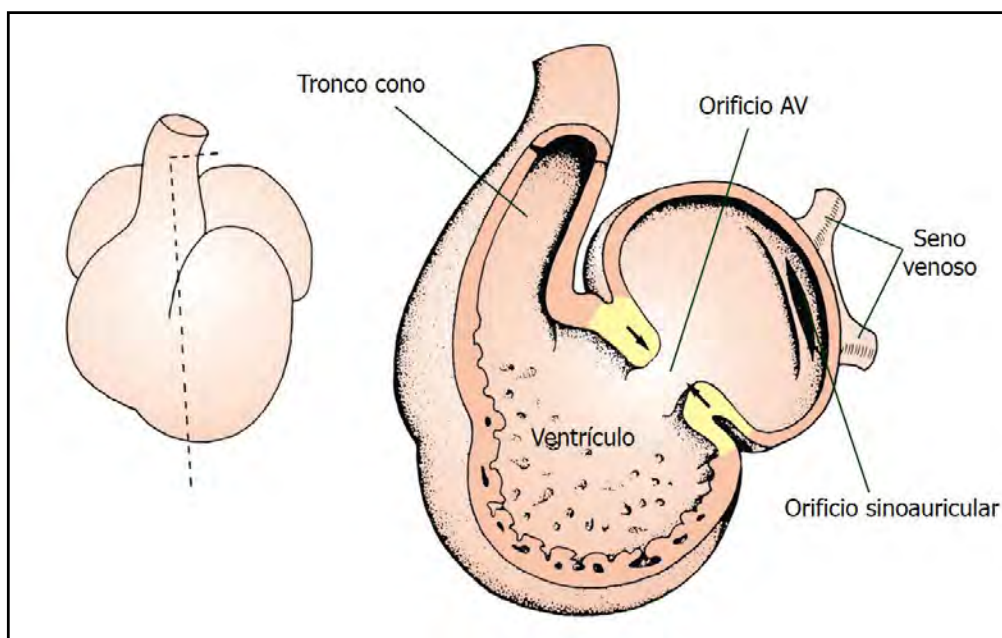


Fig. 1.35 Corte del corazón al comienzo de la semana 5: permite ver las cavidades derechas. Línea de corte a la izq. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

En la figura 1.36 puede apreciarse una ecografía Doppler color que permite registrar varios parámetros fundamentales para el seguimiento del desarrollo embrionario.





Fig. 1.36 Ecografía Doppler color (Moore-Persaud).

7. **Tabicamiento de la aurícula (5 semanas-período fetal):** al mismo tiempo que crecen las almohadillas endocárdicas, también comienza a tabicarse la aurícula (Fig. 1.37). Desde la parte dorsocefálica de la aurícula primitiva crece un tabique denominado *septum primum*, todavía muy incipiente en este estadio. En el lado derecho de la cavidad auricular se abre el *orificio sinoauricular*, que comunica con el seno venoso. Este orificio está limitado por *dos válvulas venosas*, derecha e izquierda, que se fusionan a nivel cefálico para formar una prominencia llamada *septum spurium*. A la izquierda del *septum primum* se ve la desembocadura única de las *venas pulmonares*. En el interior de la cavidad ventricular, se insinúa el *septum inferius* o esbozo del *tabique interventricular*.

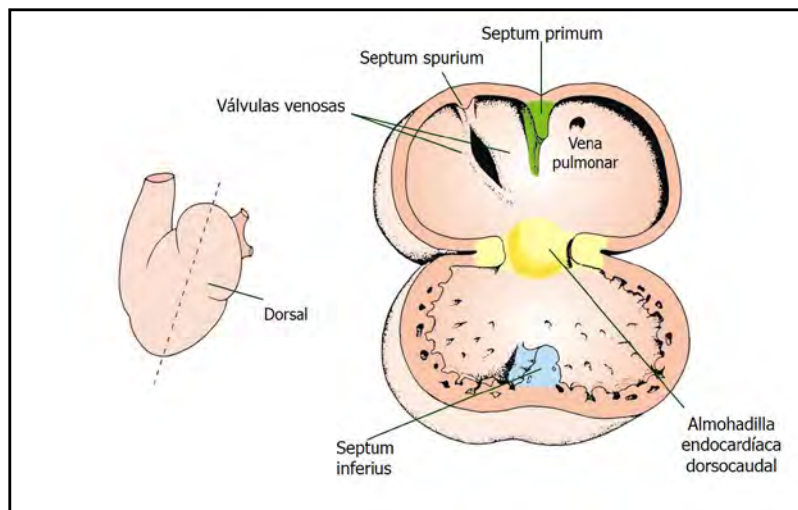


Fig. 1.37 Corazón al comienzo de la quinta semana. A la izquierda el plano de sección (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

El *septum primum* crece hacia el *septum intermedio*. El *septum primum* presenta un borde inferior cóncavo, que limita, junto con el *septum intermedio*, un orificio denominado *ostium primum*. La deficiencia básica en el defecto del *ostium primum* se debe a un producto del *tabicamiento atrioventricular defectuoso*. En simultáneo, el *septum primum* comienza a presentar reabsorción en su parte alta, que formará un nuevo orificio: el *ostium secundum*. En la aurícula se observa el *orificio sinoauricular*, limitado por las *válvulas venosas*, así como el orificio único de desembocadura de las *venas pulmonares*. El *tabique interventricular* continúa su crecimiento hacia el *septum intermedio* (Fig. 1.38).

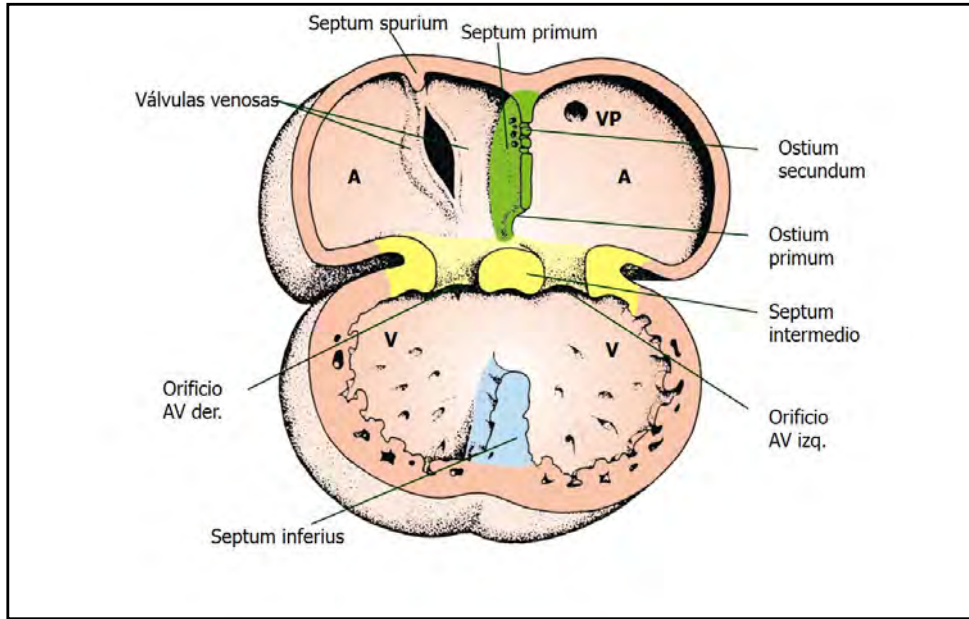


Fig. 1.38 Corte frontal: tabique a los 33 días (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole G).

En la aurícula primitiva crece el *septum primum*. Su borde libre es cóncavo y delimita el *ostium primum*, junto con el *septum intermedio* que forma el borde interno del *orificio auriculoventricular derecho*. El corte pasa también por la cavidad del ventrículo derecho y permite ver el *tabique interventricular* por su cara derecha, con aspecto trabeculado. El borde libre cóncavo y delimita el *ostium interventricular* (Fig. 1.39).

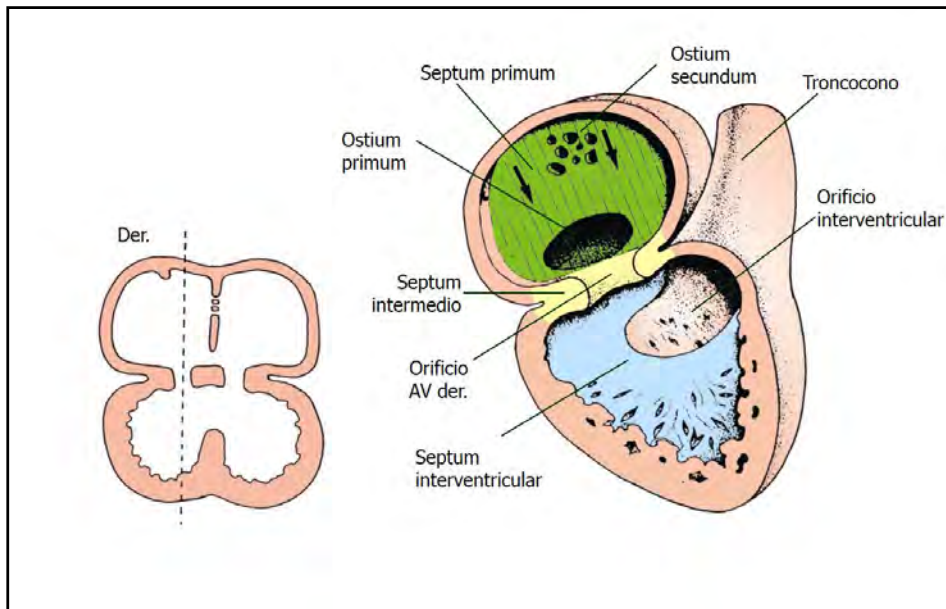


Fig. 1.39 Corte frontal: tabique en desarrollo. Plano de sección a la izq. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

El *septum primum* está unido al *septum intermedio* y ha desaparecido el *ostium primum*. Se ve el *ostium secundum*, que permite la comunicación interauricular. Junto al *septum primum* y sobre el lado derecho, creció otro tabique interauricular denominado *septum secundum*. Se observa al *septum intermedio*. En la *aurícula derecha* se abre el *seno venoso* y en la *aurícula izquierda* se observan 2 *orifios de desembocadura de las venas pulmonares*. A nivel ventricular, continúa el desarrollo del *septum inferius* (Fig. 1.40).

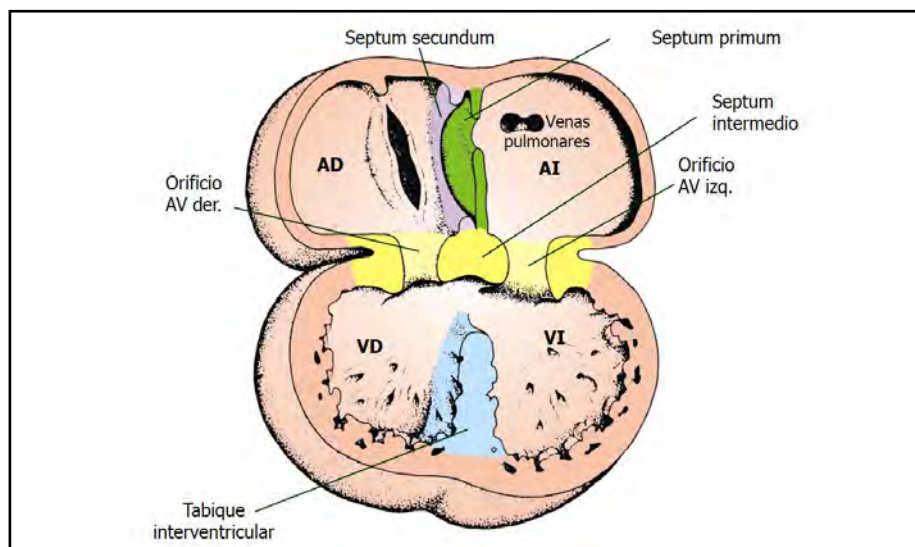


Fig. 1.40 Corazón a principios de la sexta semana (Gómez Dumm CL, cap. 18: Cónsole GM).

El *septum secundum* crece a la derecha del *septum primum*. Tiene forma de medialuna, con su borde cóncavo en sentido craneodorsal. La aurícula derecha comunica con el ventrículo derecho a través del *orificio auriculoventricular derecho*. El corte pasa por la cavidad del ventrículo derecho y se puede observar la cara derecha del *tabique interventricular (septum inferius)*. El orificio interventricular se está cerrando, con la contribución del *septum intermedio* y de las *crestas troncoconales* (Fig. 1.41).

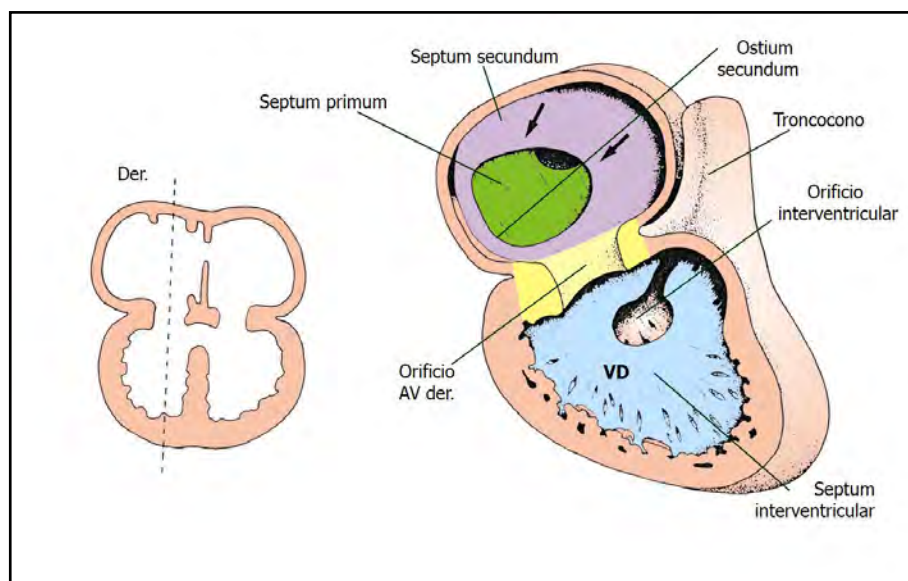


Fig. 1.41 Corazón a principios de la sexta semana (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

La **figura 1.42** muestra un corte frontal del corazón de un feto. El borde libre del *septum secundum*, creciendo junto al *septum primum*, rebasa el *ostium secundum*. Ambas aurículas se comunican mediante una hendidura oblicua y aplanada, denominada *agujero oval de Botal*. La válvula del agujero oval permite el pasaje de sangre de derecha a izquierda. Después del nacimiento, al aumentar la presión en la aurícula izquierda, el agujero oval se oblitera *por aposición de ambos tabiques*. En un 15% de los casos, persiste una permeabilidad parcial. En la *aurícula derecha* se ve la desembocadura de las *venas cava superior e inferior*. La válvula venosa derecha origina: *crista terminalis, válvula de la vena cava inferior o de Eustaquio y válvula del seno coronario (Tebesio)*. En la *aurícula izquierda* se ve la desembocadura de las *cuatro venas pulmonares*.

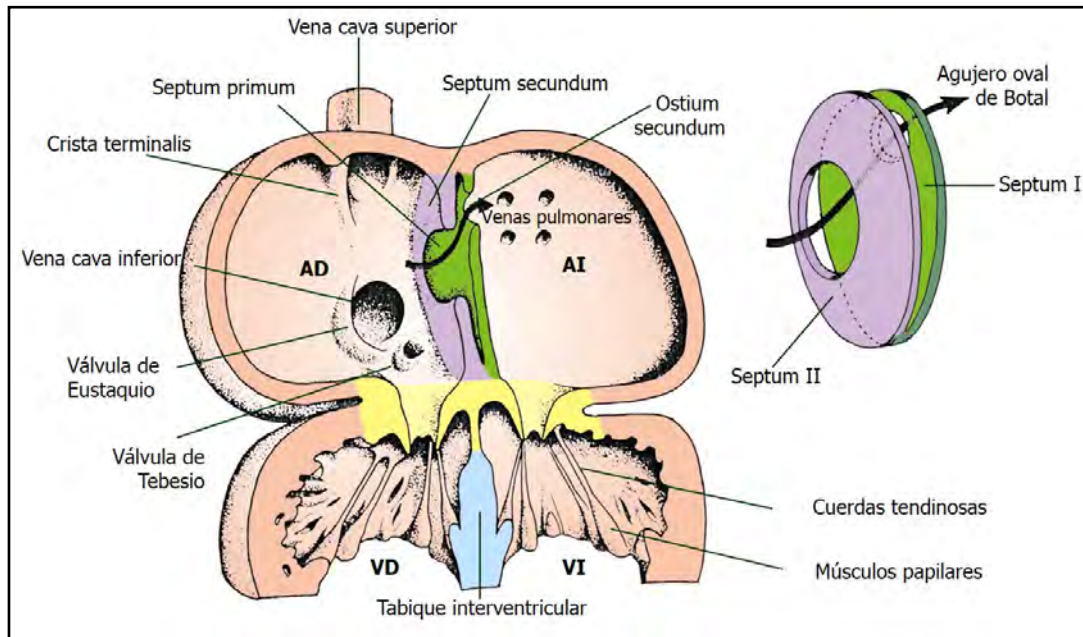


Fig. 1.42 Corte frontal del corazón de un feto (A la derecha la representación esquemática del agujero de Botal) (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

En la **figura 1.43** se puede observar, mediante microscopía electrónica de barrido (MEB), las prominencias que corresponden a las cavidades cardíacas en desarrollo.

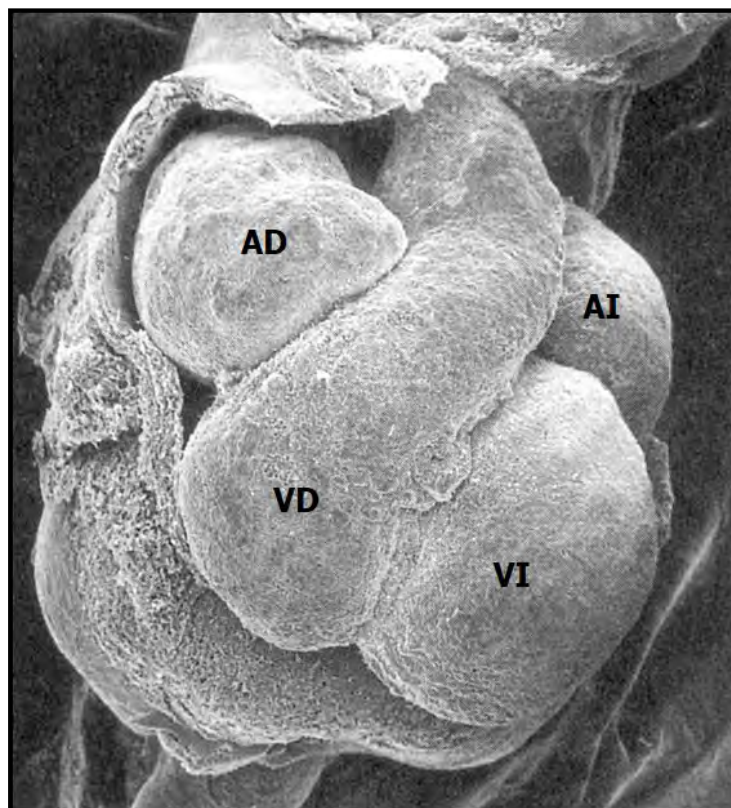


Fig. 1.43 Vista externa de las cavidades cardíacas en conformación (MEB) (Carlson BM).

En el *tabicamiento auricular* actúan: **retinoides**, **receptor nuclear COUP-TFII**, **Nkx-2.5**, **TBX-5**, **GATA 4**, **ZIC-3** (Fig. 1.44). La *identidad auricular* la confiere el **Tbx-5**.

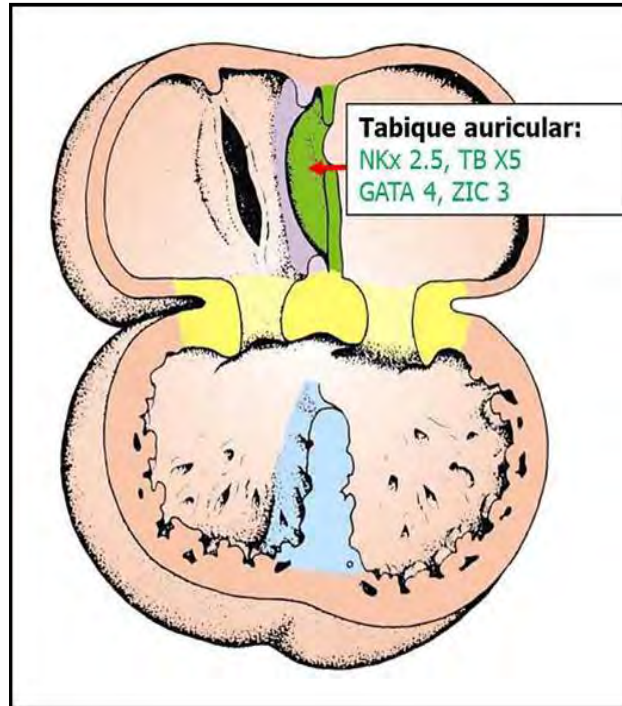


Fig 1.44 Expresión génica: tabicamiento auricular (Cardiopatías congénitas, Cónsole G).

- **Cresta neural cardíaca:** se forma en la *gastrulación* como una región mesodérmica derivada de la *línea primitiva*, que recibe *señales de ectodermo y endodermo* induciendo la expresión de genes y factores de transcripción (**§.1.45**).

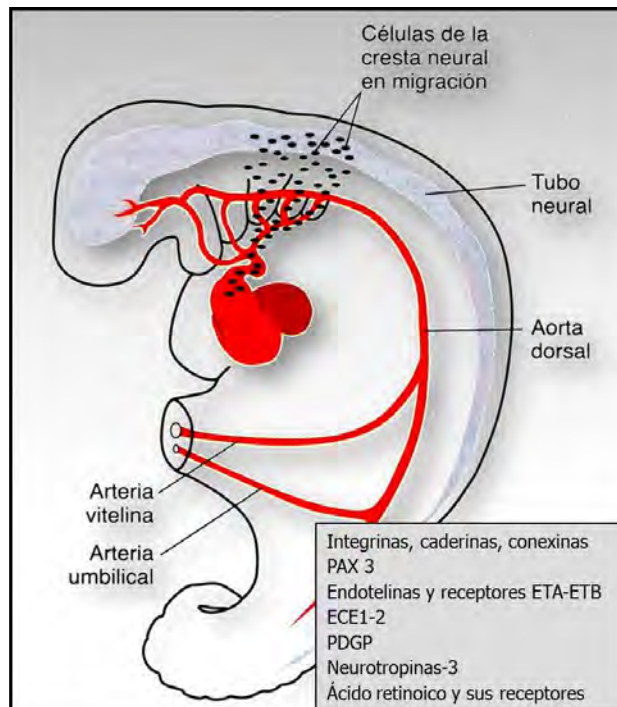


Fig. 1.45 Patrones de expresión génica en la cresta neural cardíaca (Langman-Sadler TW).

Véase la inducción y la delaminación de la cresta neural y la posterior migración celular (**§. 1.46**):  
**E7.5:** Wnt, FGF, BMP, RA; **E8.5:** NPB, Wnt, FGF, BMP, RA; **E9.5:** efrina, FGF, conexina 43, semaforina/plexina/neuropilina.

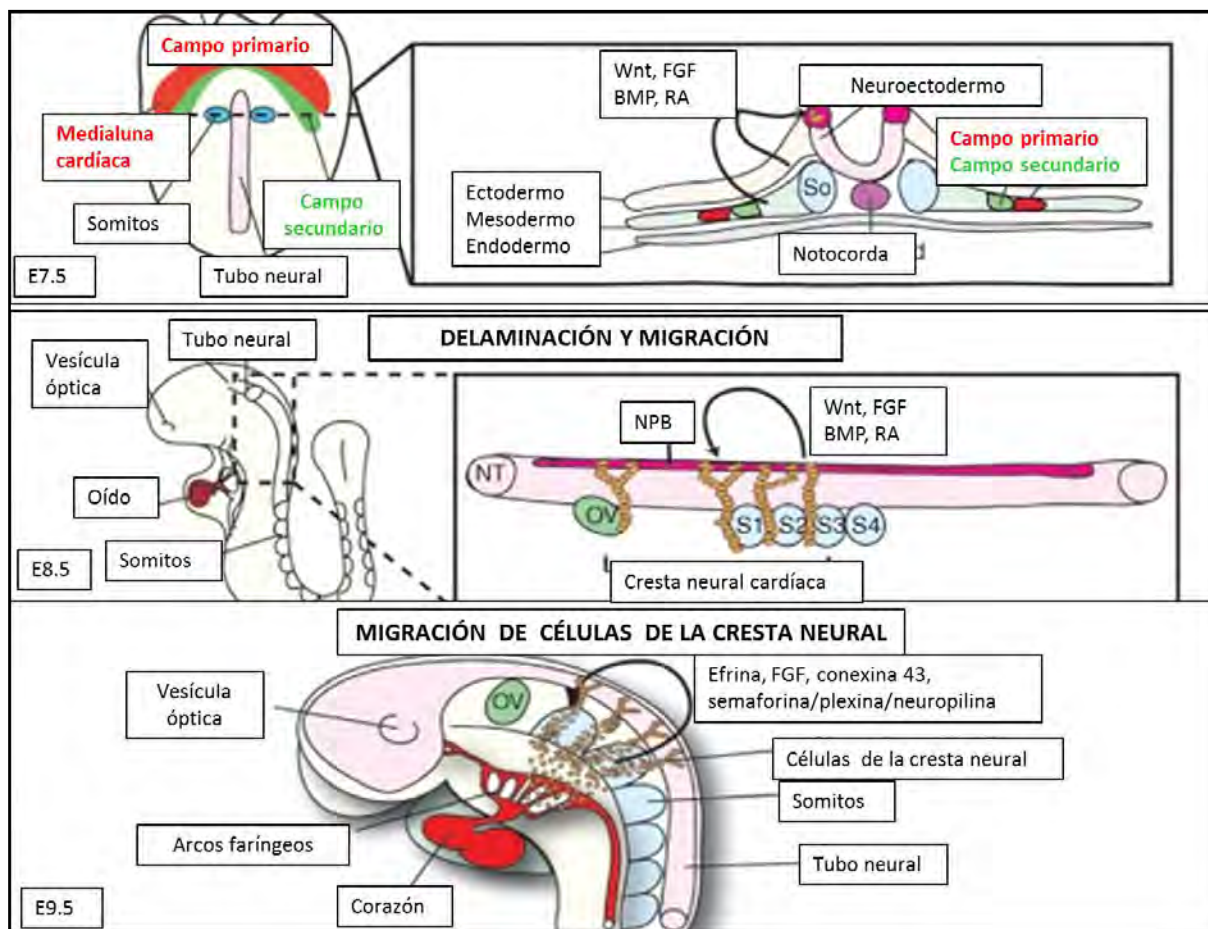


Fig. 1.46 Inducción, delaminación y migración en la cresta neural cardíaca. (Brade y col., modificado).

Los factores de señalización participan en la especificación y migración de las células de la cresta neural. Las **efrinas (Ephs)** y **semaforinas** guían las células hacia la *farínge caudal*. El soporte de las células en la farínge proviene de las vías de **endotelina**, **PDGF** y **TGF $\beta$ /BMP**.

Los mutantes en la ruta **TGF $\beta$ /BMP** muestran una migración o supervivencia anormales en la farínge, mientras que la migración de las células de la cresta neural hacia el tracto de salida está señalizada por **semaforina/plexina**. Se detectan altos niveles de **FGF-8** que sería *quimiotáctico* para las células de la cresta cardíaca. La respuesta migratoria está mediada por los **receptores de FGF (FGFR-1-3)** y la señalización intracelular de **MAPK/ERK**. La *delección selectiva de HAND-2* en la cresta neural cardíaca influye en la expresión génica del tracto de salida. Las **endotelinas** activan la expresión de **Mef2c** en la cresta neural a través de una vía dependiente de **Mef2c (cuadro 1.5)**.

<b>Genes</b>	FKHL7, MHF1, MF1, delección 22q11
<b>Factores de transcripción</b>	Integrinas, caderinas, conexinas, PAX-3 Endotelinas y receptores ETA-ETB Enzima convertidora de endotelinas: ECE1-2 Factor de crecimiento derivado de plaquetas: PDGF Neurotrofinas-3. Ácido retinoico y sus receptores

Cuadro 1.5. Expresión génica en la cresta neural cardíaca

Las células ectomesenquimáticas de esta corriente migran a los *arcos faríngeos* caudales donde se condensan para formar primero una *vaina* y luego las *túnicas de músculo liso de las arterias persistentes del arco faríngeo*.

La colonización del linaje proveniente de la cresta neural cardíaca se hace a nivel del *tracto de salida* dando el *tabique aórtico-pulmonar* y contribuyendo a la formación de las *válvulas semilunares/AV*, el *sistema de conducción* y el *epicardio*.

La señalización celular, la matriz extracelular y los contactos célula-célula son críticos para la migración inicial.

**8. Tabicamiento del ventrículo (5-7 semanas):** se muestra el cierre del orificio auriculoventricular en un embrión de 5 semanas. Ambos ventrículos comunican ampliamente por un *orificio interventricular* y están parcialmente separados por el *tabiaque interventricular*.

El *orificio AV* está rodeado por las almohadillas endocárdicas, con sus bordes laterales, dorsal y ventral. En el interior del *troncocono* se ven las *crestas troncoconales derecha e izquierda* por fusión con las *crestas conales* (Fig. 1.47).

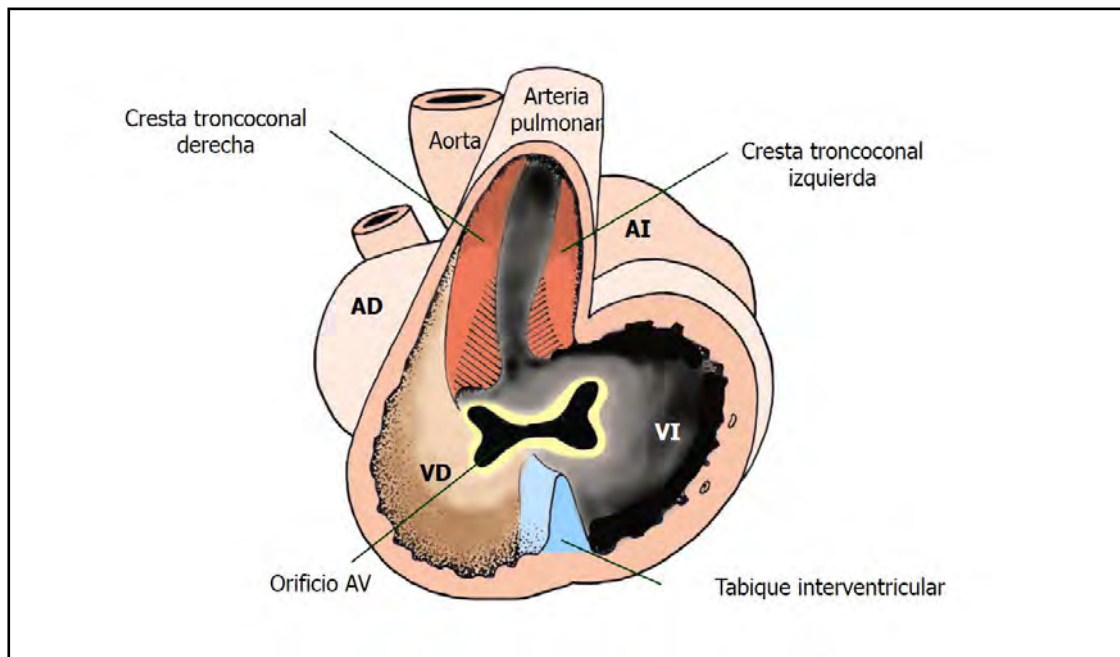


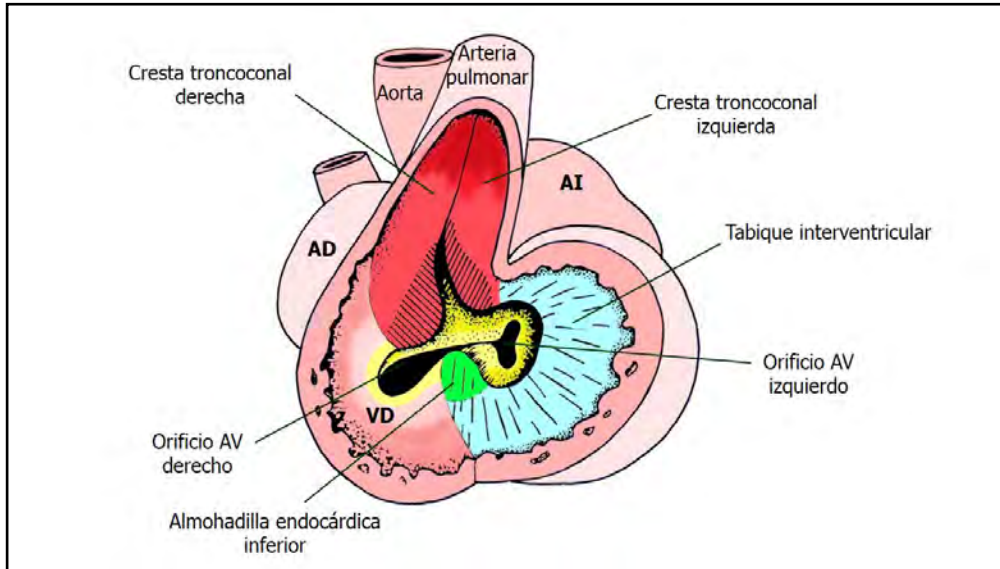
Fig. 1.47 Interior de troncocono y ventrículos (semana 5) (Gómez Dumm CL, cap. 18: Cónsole G).

En la **figura 1.48** se ve la progresión del orificio auriculoventricular.

El *septum inferius* crece considerablemente y oculta casi toda la cavidad ventricular izquierda. Su borde libre, cóncavo, se une por detrás con la *almohadilla endocárdica inferior*.

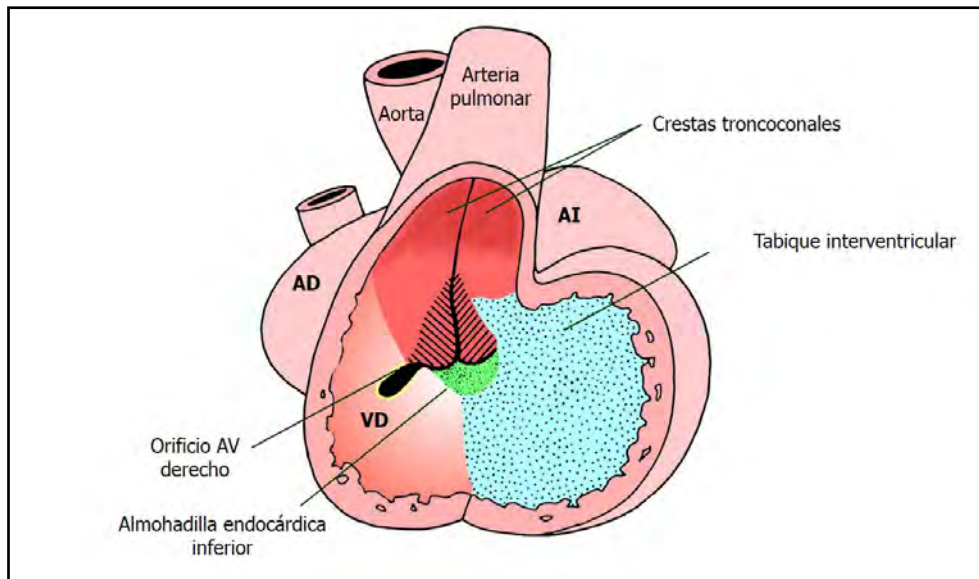
Las almohadillas ya están fusionadas, de manera que las aurículas comunican con los correspondientes ventrículos mediante los *orificios auriculoventriculares derecho e izquierdo*.

Las *crestas troncoconales* han comenzado a fusionarse y contribuyen al cierre del *orificio interventricular* en la semana sexta (Fig. 1.48).



**Fig. 1.48 Vista del interior del troncocono** (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

Se cierra el orificio interventricular y sólo se observa la *cavidad del ventrículo derecho*, abierta por el corte, y su comunicación con la *aurícula derecha* por medio del *orificio auriculoventricular derecho*. El cierre se completa por medio del crecimiento de la *almohadilla endocárdica inferior* y desde la *parte distal de las crestas troncoconales fusionadas*: se forma la *porción membranosa del tabique interventricular* (Fig. 1.49).



**Fig. 1.49 Vista del interior del troncocono y de los ventrículos durante la séptima semana.**  
(Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

En síntesis, el tabicamiento del ventrículo primitivo se hace por fusión de una *porción muscular*: el *septum inferius* y una *porción membranosa*, constituida por la *almohadilla endocárdica inferior* y las *partes distales de las crestas troncoconales derecha e izquierda*.

**El delineado del miocardio de cámara y de no cámara** se logra en parte mediante la expresión de un factor de transcripción de **T-box**, incluyendo **Tbx-2, Tbx-3, Tbx-20, Tbx-5 y Tbx-18**, que imparten identidad al miocito regional y coordinan los niveles de proliferación regionales. Los genes **T-box** confieren identidad a los miocitos regionales, tanto al activar como al reprimir la expresión de genes inapro-



piados. La **identidad ventricular** la da el **Irx4**. Además, el represor transcripcional de **hélice-lazo-hélice básico**: **Hey-2** se expresa específicamente en miocitos ventriculares y confiere identidad ventricular. La **figura 1.50** muestra los factores de transcripción que se expresan en el tabicamiento ventricular: **Nkx 2.5, GATA-4, Tbx-5, dHAND, eHAND**.

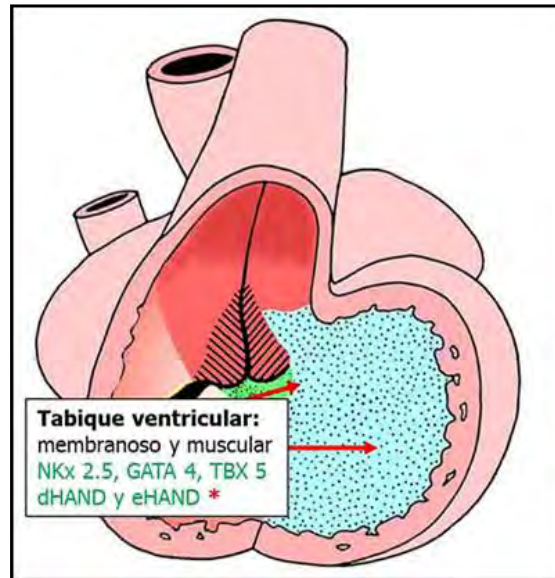


Fig. 1.50 Factores de transcripción del tabique ventricular (Cardiopatías congénitas, Cónsole G).

**Tabique AV: Tbx-5, GATA-4, ZIC-3.** El **miocardio del canal AV** activa una vía molecular específica que comprende **BMP-4** y **BMP-2**. **BMP-4** puede actuar con el factor de transcripción **forkhead Foxn-4** mediante **Tbx-2**. El **miocardio del canal AV** activa una vía molecular que comprende **BMP-4** y **BMP-2**. Se expresan **Tbx-5, GATA-4, ZIC-3** (Fig. 1.51).

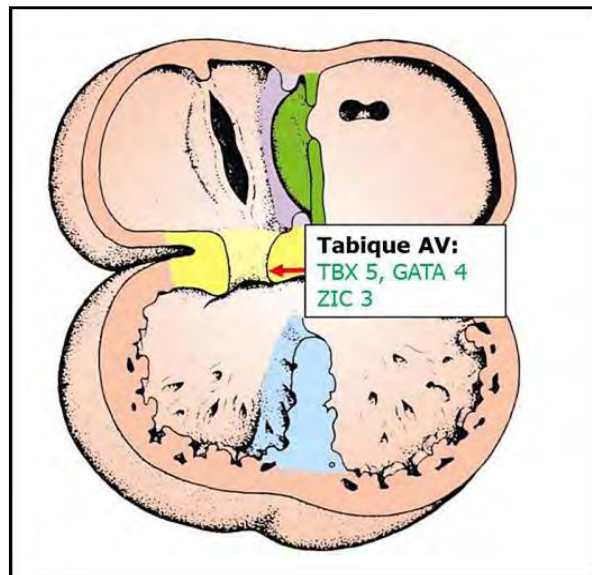


Fig. 1.51 Factores de transcripción del tabique AV (Cardiopatías congénitas, Cónsole G).

A nivel de las **paredes auriculares y ventriculares** actúan los siguientes factores de transcripción: **neurorregulina** (endocardio), **Erb-B2 y B4** (receptores miocárdicos), **factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)** y **angiopoyetina 1** (vasos sanguíneos). Durante el desarrollo normal del corazón, las diferencias espacio-temporales ocurren en paralelo al engrosamiento miocárdico mediante la contribu-

ción de células **WT-1** y **Tcf21-LacZ**. En agregado, se ha comunicado que el **Wnt-11** regula el desarrollo de las cámaras cardíacas.

El **endocardio** juega un papel crítico en el desarrollo cardíaco. La **neuregulina 1 (NRG1)** secretada por células endocárdicas activa los receptores **ErbB-2** y **ErbB-4** para promover la formación del *miocardio trabecular*. Se requiere la señalización de **Notch** en el endocardio para la expresión de **EphrinB-2**, que a su vez activa la expresión de **NRG1**. Las células precursoras mesodérmicas de la *medialuna cardíaca* originarán células endocárdicas y miocárdicas. Las **células progenitoras vasculares endoteliales y endocárdicas** se diferencian en *cardiomiocitos* en ausencia de la función **Etsrp/Etv-2**. El remodelado de las *almohadillas endocárdicas* y el *tabicamiento del tracto de salida* se hace con **BMP-4**.

**9. Tabicamiento del troncocono (5-6 semanas):** las *crestas troncoconales* son dos repliegues helicoidales. El ventrículo derecho quedará en comunicación con el *tronco de la arteria pulmonar* y el ventrículo izquierdo con el *tronco de la aorta* (ver flechas) (Fig. 1.52).

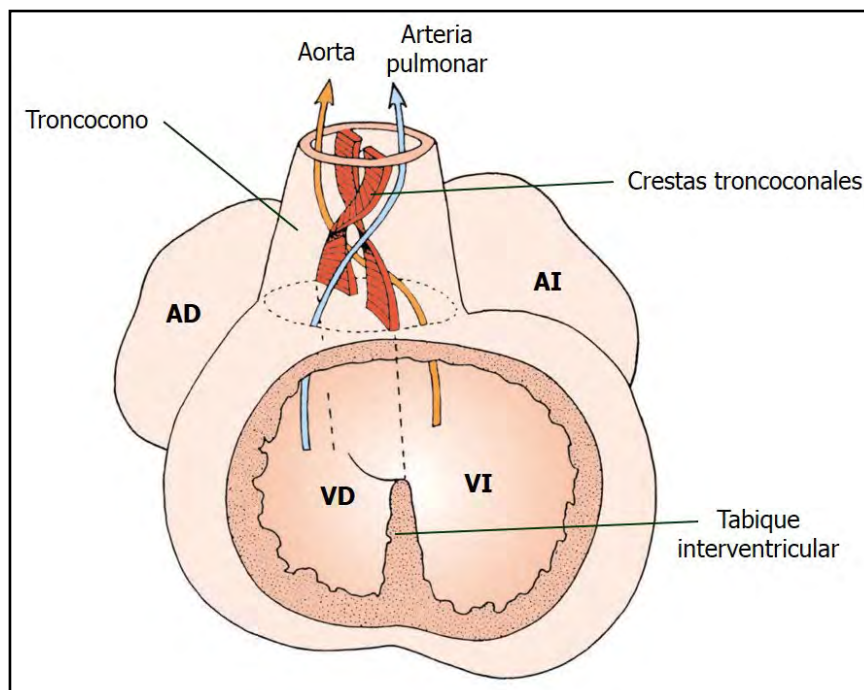


Fig. 1.52 Vista frontal: crestas troncoconales (Gómez Dumm CL, cap. 18: Cónsole G).

La **figura 1.53 A** esquematiza el *troncocono*, en cuyo interior se ve el *tabique troncoconal*, resultado de la fusión de las *crestas troncoconales*. Este tabique es helicoidal y se ubica longitudinalmente en el troncocono, dividiéndolo en dos tubos. La **flecha** señala el límite entre el *cono arterioso* y el *tronco arterioso*. A partir del *cono* se forma el *infundíbulo de la arteria pulmonar*, que sale del ventrículo derecho y el *infundíbulo de la aorta*, que comunica con el ventrículo izquierdo. A partir del *tronco arterioso*, se origina el *tronco de la arteria pulmonar* que se continúa con sus *ramas derecha e izquierda*. El *tronco arterioso* forma también la *aorta ascendente* que se continúa con el *cayado aórtico*. En **1.53 B-C** se muestra el desarrollo del *tabique troncoconal*, que tiene una rotación de 180° y hace que los grandes vasos, *aorta* y *pulmonar*, se crucen en el espacio. Entre el tronco y el cono se forman los esbozos de las *válvulas sigmoideas o semilunares*. A partir de la *aorta* crece un *engrosamiento intercalado dorsal*, mientras que desde la *pulmonar* se desarrolla un *engrosamiento intercalado ventral*. Las crestas troncoconales se corresponden exteriormente con surcos que delimitan los dos grandes vasos.

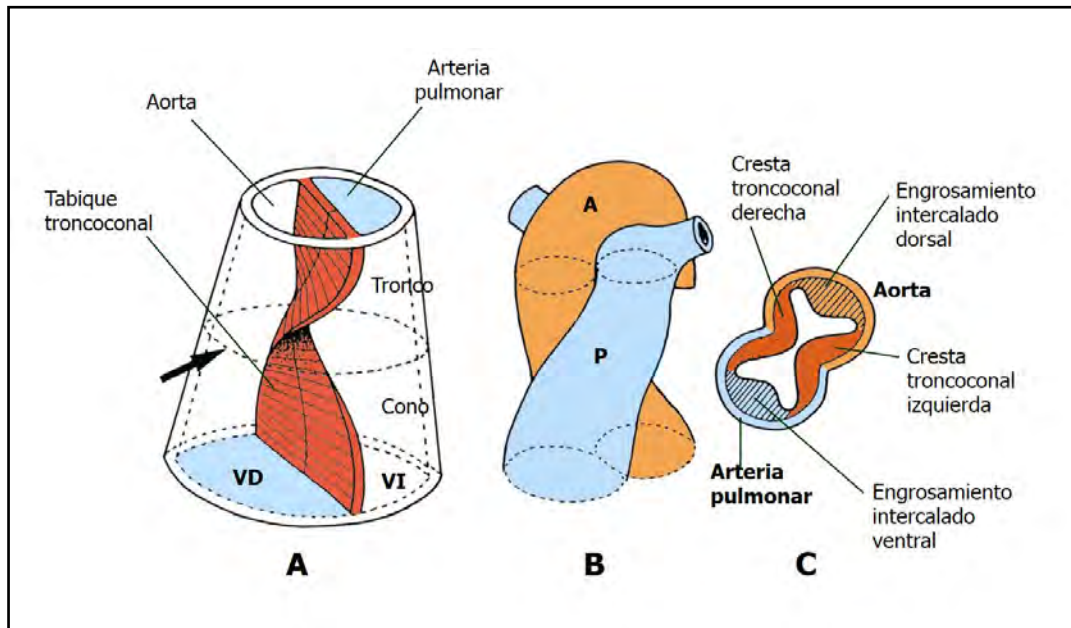


Fig. 1.53 A. Tabicamiento del troncocono. B. Aorta y pulmonar cruzándose en el espacio. C. Corte transversal del troncocono. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

**Figura 1.54 A:** *troncocono*. Se ve el engrosamiento que sufren las *crestas troncoconales* entre el tronco y el cono. En ese nivel crece un *engrosamiento dorsal* que será la pared aórtica. En **B** se muestra el límite entre el tronco y el cono. Las crestas troncoconales crecen en el sentido de las flechas. Se ven los *engrosamientos intercalados dorsal y ventral*. En **C** se ven los engrosamientos intercalados de la aorta y de la pulmonar que originan la *válvula sigmoidea posterior de la aorta* (2) y la *válvula sigmoidea anterior de la pulmonar* (5). Las *sigmoideas aórticas anteriores* (1-3) y las *sigmoideas pulmonares posteriores* (4-6) se desarrollan a partir de las crestas troncoconales fusionadas.

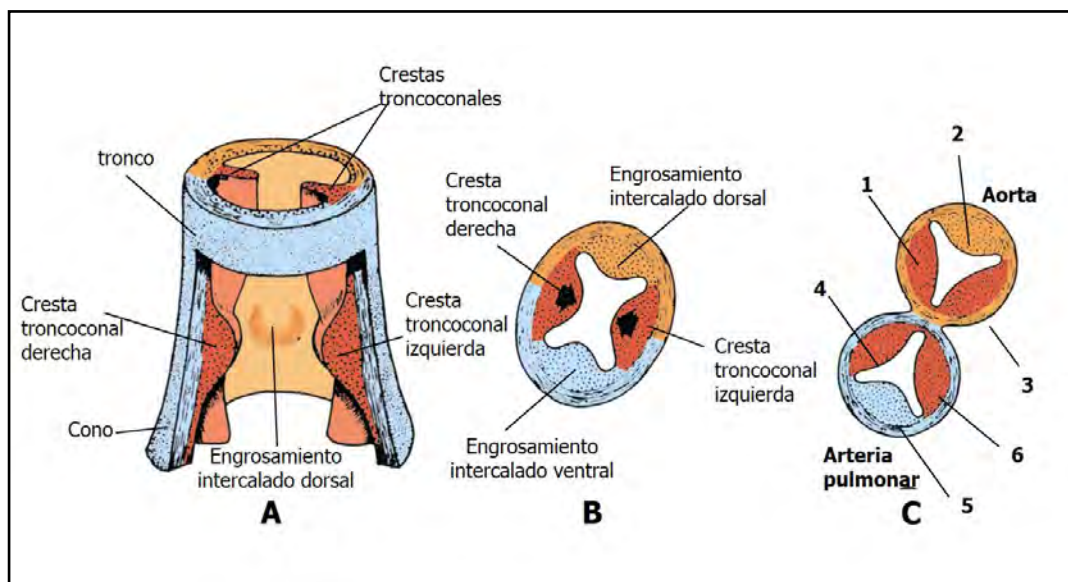


Fig. 1.54 A-B-C Tabicamiento del troncocono: válvulas (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

La **figura 1.55** muestra las arterias aorta y pulmonar luego del tabicamiento del troncocono mediante microscopía electrónica de barrido (MEB).

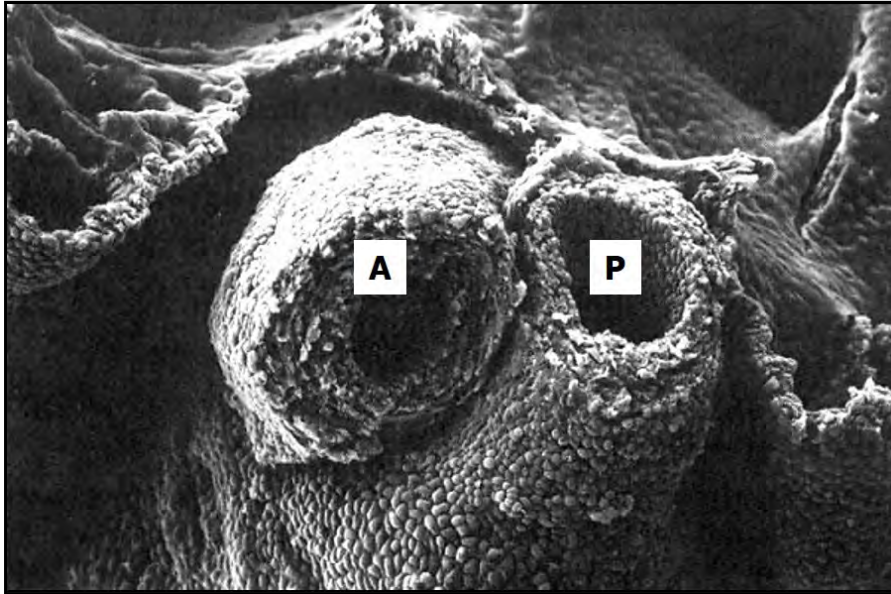


Fig. 1.55 Aorta (A) y pulmonar (P) (MEB) (Langman-Sadler).

En el **tabicamiento del troncocono** se presentan los factores de transcripción **ET-1, dHAND** y **neurotropinas** (Fig. 1.56).

Su ausencia provoca alteraciones en la formación de las *arterias aorta y pulmonar*.

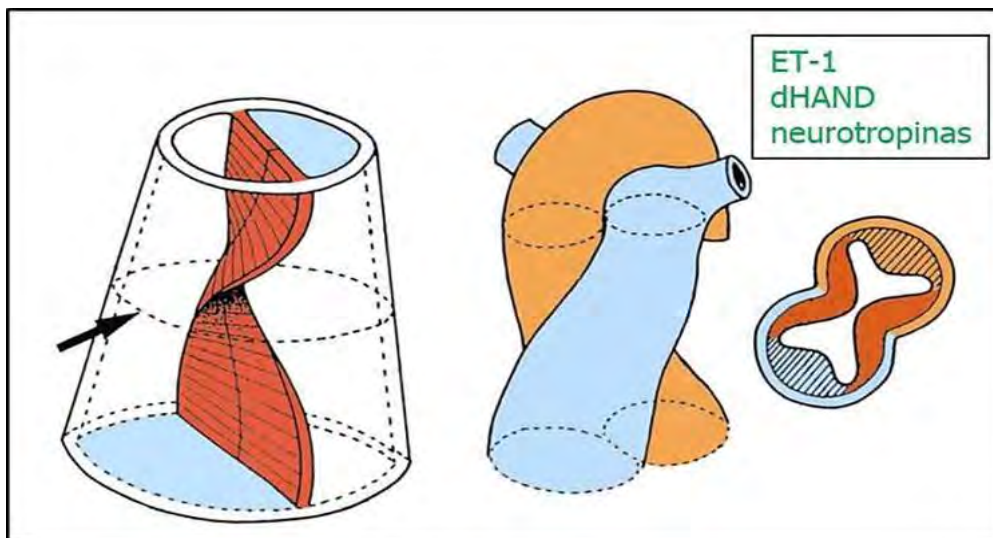


Fig. 1.56 Patrones de expresión génica en el troncocono (Cardiopatías congénitas, Cónsole G).

A nivel de **grandes vasos** hay simetría bilateral controlada por células de las crestas neurales. **ET-1** y del **R-proteína G** ausentes provocan defectos migratorios en las *crestas neurales* que son reguladas por **ET-1, dHAND** y **neuropilina 1**.

En el **desarrollo cardíaco, vascular y linfático** intervienen los factores **SOX** (**SOX-7, SOX-17 y SOX-18**). Controlarían la diferenciación y el comportamiento de las *subpoblaciones*. La **figura 1.57** muestra el desarrollo de las *válvulas semilunares o sigmoideas aórticas y pulmonares*.

**A:** *tubérculos proliferativos* de tejido conectivo subendotelial (sexta semana).

**B:** se ve una *excavación en los tubérculos* (séptima semana).

**C:** excavación más marcada. Se forman las *tres cúspides de las válvulas semilunares* (novena semana).

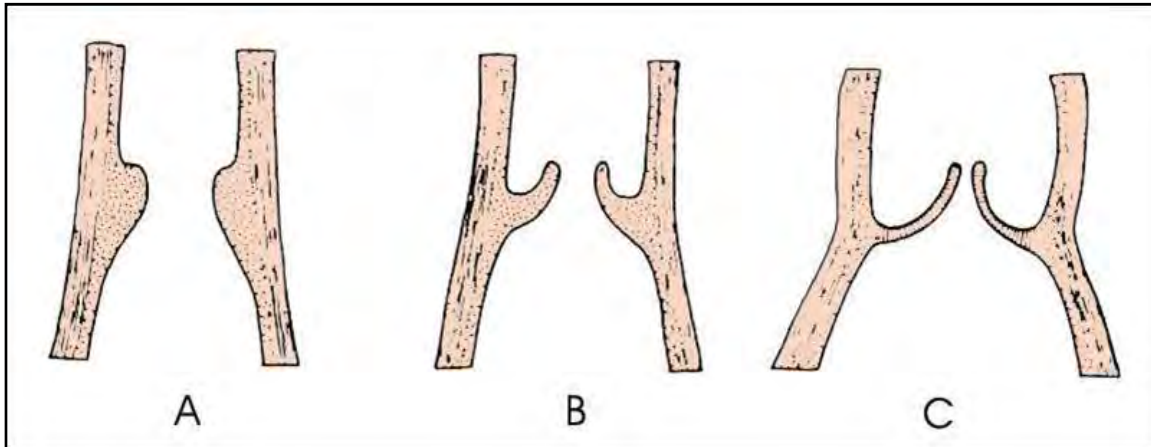


Fig. 1.57 Válvulas sigmoideas aórticas/pulmonares (Gómez Dumm C, cap. 18: Cónsole G).

**Desarrollo de las válvulas auriculoventriculares:** A (5 sem.): proliferaciones de tejido conectivo, a partir del septum intermedio/resto del borde del orificio AV.

B (7 sem.): excavaciones entre la pared del ventrículo y los esbozos valvulares que permanecen unidos al ventrículo por medio de *cordones musculares*.

C (5 meses): los cordones de miocardio son remplazados por tejido conectivo denso y se forman las *cuerdas tendinosas* que se continúan con los *músculos papilares*. Las *válvulas AV* son más delgadas y penetran en los ventrículos. Válvula *mitral* (izquierda) es *bicúspide* y la válvula *tricúspide* (derecha) desarrolla tres valvas (Fig. 1.58 A-B-C).

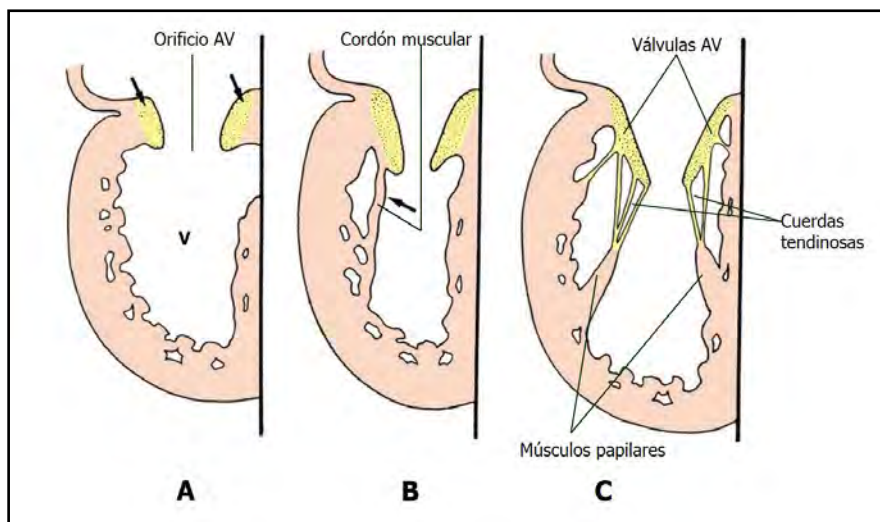


Fig. 1.58 Válvulas AV: A. 5 sem. B. 7 sem. C. Feto de 5 meses (Gómez C, Cónsole G).

A nivel **valvular** se registran señales recíprocas entre células endocárdicas y miocárdicas, en miembros de la familia **TGF $\beta$**  y en **NF-Atc** y **Smad-Atc**. El defecto en dichos factores produce *válvulas gelatinosas*. Las *válvulas AV* surgen de la remodelación de las *almohadillas endocárdicas* que a partir de células endocárdicas sufren la transformación de células epiteliales a mesenquimales con expresión de **JB-3**.

La **figura 1.59 A** muestra la desembocadura única de las *venas pulmonares* en la pared dorsal de la *aurícula izquierda* (5 sem.).

**B:** se ven *dos venas* que se abren en la pared auricular (6 sem.).

**C:** una parte de la aurícula izquierda resulta de la absorción de la pared de las venas pulmonares: *dos ramas derechas* y *dos izquierdas* desembocan separadas en la cavidad auricular (8 sem.).

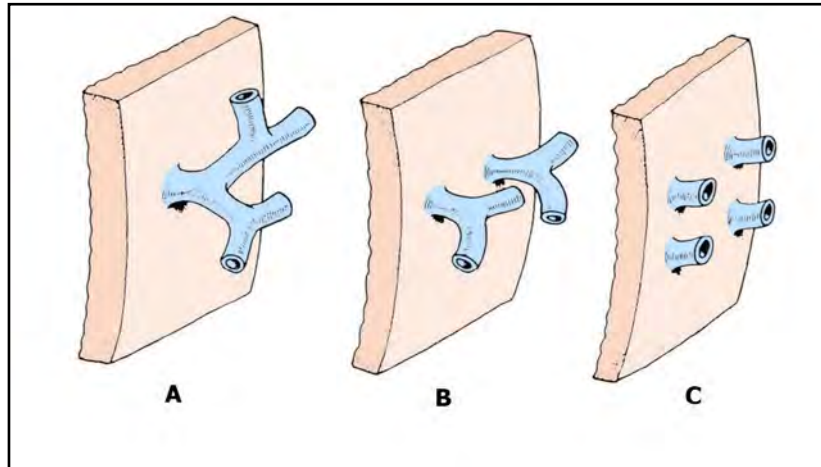


Fig. 1.59 A-B-C. Desarrollo de las venas pulmonares. A. 5 sem. B. 6 sem. C. 8 sem. (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

**10. Desarrollo del sistema cardionector (Primeros latidos: 22 días):** el corazón comienza a latir los primeros días de la cuarta semana. Algunas células miocárdicas laten espontáneamente (marcapasos) y provocan el latido en las células vecinas. Las células auriculares laten más rápidamente que las ventriculares. Más adelante se organiza un *sistema de conducción especializado* para transmitir el impulso cardíaco, a nivel del *tejido conectivo subendotelial*.

En un principio, el *marcapaso cardíaco* se halla en la porción caudal del tubo cardíaco izquierdo. Luego esta función va al seno venoso, y al incorporarse en la aurícula derecha, se ubica próximo a la desembocadura de la vena cava superior y constituye el *nódulo sinoauricular o sinusal*. El *nódulo auriculoventricular* se forma en la parte más baja del tabique interauricular. El *haz de His* se desarrolla en el tabique interventricular y da *rama derecha e izquierda*. La *red de Purkinje* se ramifica en el espesor de las paredes ventriculares (Fig. 1.60).

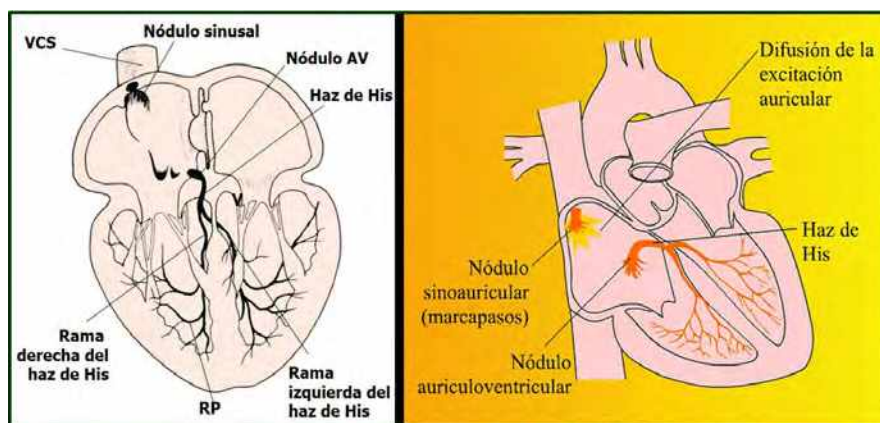
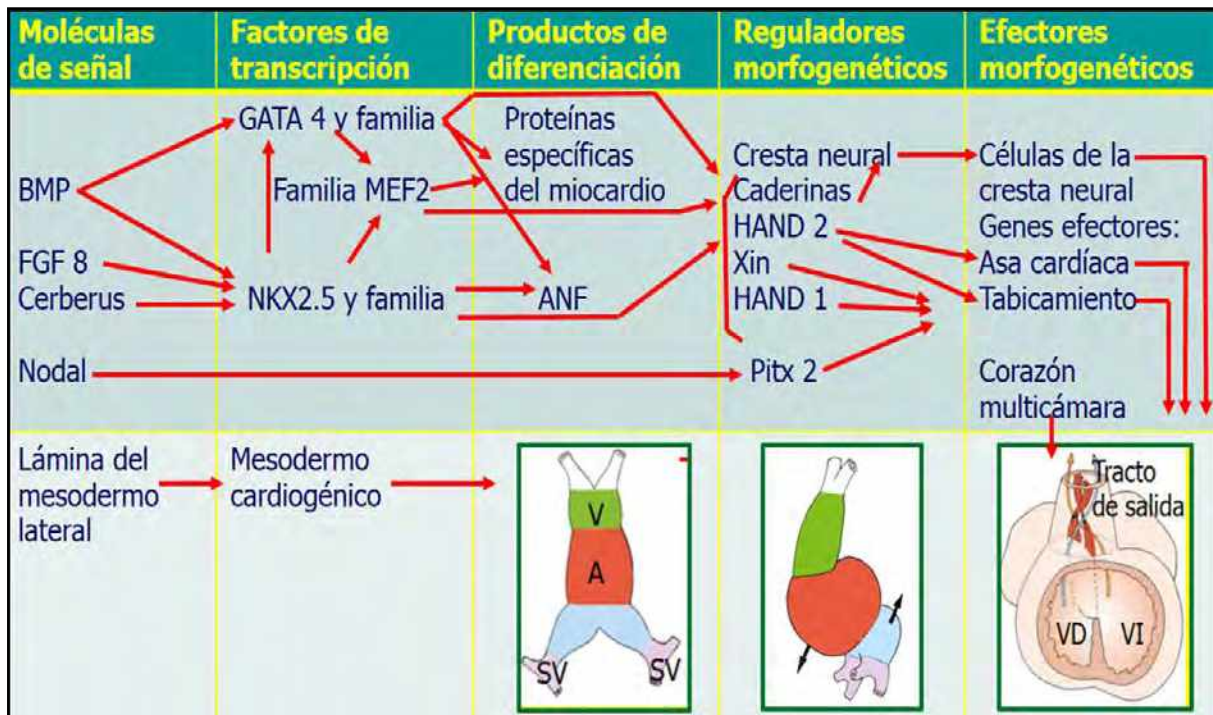


Fig. 1.60 Sistema de conducción del corazón (Gómez Dumm CLA, cap. 18: Cónsole GM).

En el **sistema especializado de conducción cardíaca** un número de **conexinas** se expresan específicamente dentro de ciertos componentes y confieren propiedades de conducción rápida o lenta. **Cx-45** y **Cx-30.2** se expresan en *tejidos nodales* y **Cx-40** en *tejidos de conducción rápida*, con cierta expresión dentro del nódulo AV. Los canales de alta conductancia **Cx-43** y **Cx-40** se expresan dentro del miocardio funcional de las aurículas y los ventrículos. Se han descrito varios factores de transcripción importantes para la formación del sistema de conducción, que incluyen **Nkx-2.5**, **Shox-2**, **Hop**, **Irx-4/Irx-5**, **Tbx-2**, **Tbx-3**, **Tbx-18**, **Tbx-5** e **Id-2**.

En el **cuadro 1.6** se presentan los **estadios moleculares de la cardiogénesis**:



**Cuadro 1.6** Patrones de expresión génica en la cardiogénesis.

En síntesis: el viaje de una *célula epiblastica* a un *cardiomiocito especializado* es un *camino largo y complejo*. El *cardiomiocito presuntivo* responde a *señales nodales* que pueden impartir información craneal inicial y del eje izquierda-derecha. Esto se reforzará más tarde mediante *señales del mesodermo lateral* y *vías genéticas* dentro de los progenitores cardiogénicos y los *cardiomiocitos*. Es probable que los *programas de patrones axiales* impulsen el *comportamiento migratorio y proliferativo celular individual*. En la fase temprana los *cardiomiocitos* responden a *señales endodérmicas* y luego se desarrollan según la posición en el *epiblasto*, durante la *gastrulación* y más tarde, cuando se forma la *medialuna cardíaca*. Durante y después de la *formación de la cámara*, la señalización para establecer la especialización y la proliferación del miocardio formador de *trabéculas* y *otras especializaciones* recae en el *endocardio* y el *epicardio*.

Convertirse en un *cardiomiocito especializado* incluye *especificación, diferenciación y especialización*. Este proceso implica *activación y represión* de las *vías de señalización* del **factor de crecimiento (FGF)**, reguladas por factores de transcripción, ligandos, receptores y **microARN**. La activación de una vía particular tiene varios resultados. El objetivo más inmediato es estimular *proliferación, motilidad/polaridad celular, diferenciación o especialización* y el inicio de la siguiente fase en la cascada que regula negativamente la activación de la vía inicial, asegurando la progresión.

La **figura 1.61** es integradora y presenta los patrones de expresión génica en las diferentes *poblaciones y estructuras cardíacas*.

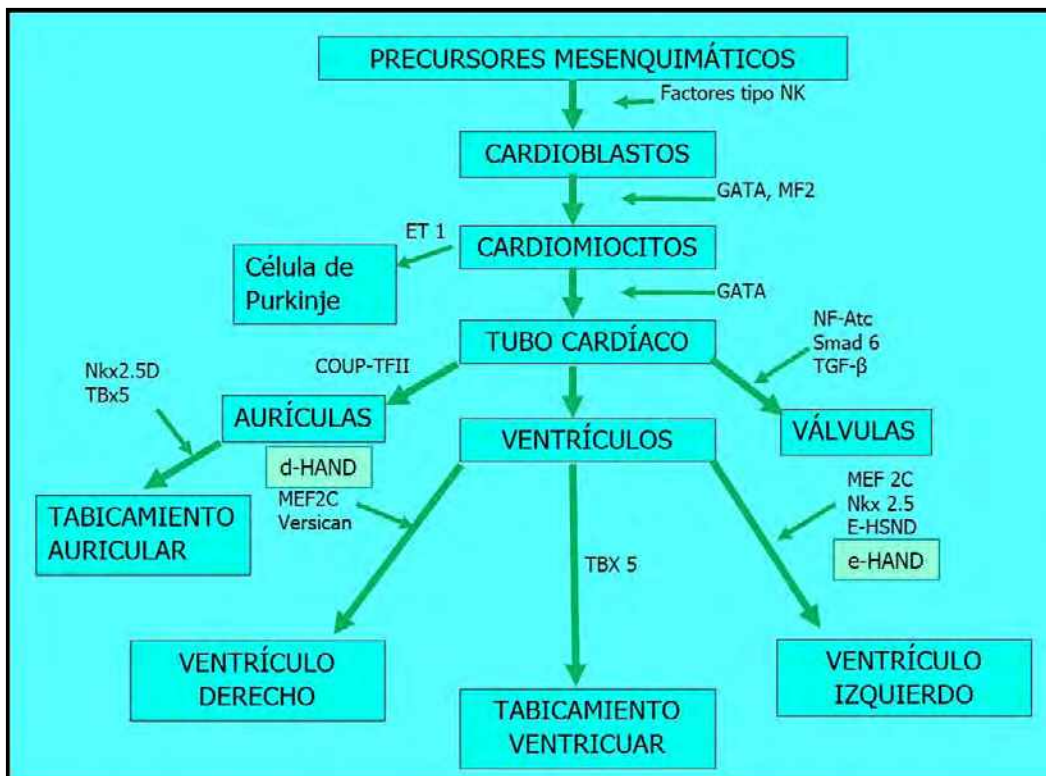


Fig. 1.61 Sistema de integración de poblaciones y estructuras. (Cardiopatías Congénitas, Cónsole GM).

**Período fetal:** tabicamiento auricular y ventricular; tractos de entrada y salida por fusión de las *almohadillas endocárdicas* y *miocardialización*, **cuadro 1.7** (Franco D. y col).

Cuadro 1.7	Estructuras	Tracto de entrada	Atrios	Canal AV	Ventrículos	Tracto de salida
Corazón fetal	Proteínas contráctiles	$\alpha$ MHC, MLC 1-2a Troponina	$\alpha$ MHC, MLC 1-2a Troponina	$\beta$ MHC MLC 1-2v	$\beta$ MHC MLC 1-2v	$\beta$ MHC MLC 1-2v
	Metabolismo del calcio		SERCA-2		PBL	
	Discos intercalares		Cx40		Cx43	
	Canales iónicos	SCN5A KCNH2 KCNQ1 KCNE2/E3	SCN5A KCNH2 KCNQ1 KCNE2/E3	KCNH2 KCNQ1	KCNH2 KCNQ1 KCNE1	KCNH2 KCNQ1 KCNE1

## Referencias

- Abu-Issa R, Kirby ML. Campo cardíaco: del mesodermo al tubo cardíaco. Annu Rev Cell Dev Biol 23: 45-68, 2007.
- Acebron SP et al. Mitotic Wnt signaling promotes protein stabilization and regulates cell size. Mol Cell 54(4):663-674, 2014.



- Ai D et al. Pitx-2 regulates cardiac left-right asymmetry by patterning second cardiac lineage-derived myocardium. *Dev Biol* 296:437-449, 2006.
- Ai D et al. Canonical Wnt signaling functions in second heart field to promote right ventricular growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:9319-9324, 2007.
- Anderson RH et al. Información sobre la formación normal y anormal de las estructuras septales auricular y ventricular. *Clin Anat* 29 (3):290-304, 2016.
- Anhaanen WT et al.  $\beta$ hTBx2+ primary myocardium of the atrioventricular canal forms the atrioventricular node and the base of the left ventricle. *Circ Res* 104:1267-1274, 2009.
- Artavanis-Tsakonas S, Muskavitch MA. Notch: the past, the present, and the future. *Curr Top Dev Biol* 92:1-29, 2010.
- Bakker ML et al. Transcription factor TBx3 is required for the specification of the atrioventricular conduction system. *Circ Res* 102:1340-1349, 2008.
- Bier E, De Robertis EM. Embryo development. BMP gradients: a paradigm for morphogen-mediated development patterning. *Science* 348(6242): aaa5838, 2015.
- Bimber B, Dettman RW, Simon HG. Differential regulation of TBx5 protein expression and sub-cellular localization during heart development. *Dev Biol* 302(1):230-242, 2007.
- Black BL. Transcriptional pathways in second heart field. *Sem Cell Dev Biol* 18:67-76, 2007.
- Boogerd KJ et al. Msx1 and Msx2 are functional interacting partners of T-box factors in the regulation of Connexin-43. *Cardiovasc Res* 78:485-493, 2008.
- Brade T et al. Progenitores cardíacos embrionarios y cardiogénesis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 3(10):a013847, 2013.
- Brade T, Männer J, Köhl M. El papel de la señalización WNT en el desarrollo cardíaco y la remodelación tisular en el corazón maduro. *Cardiovasc Res* 72(2):198-209, 2006.
- Buckingham M, Meilhac S, Zaffan S. Building the mammalian heart from two sources of myocardial cells. *Nat Rev Genet* 6:826-835, 2005.
- Cai CL et al. A myocardial lineage derives from Tbx18 epicardial cells. *Nature* 454:104-108, 2008.
- Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. Elsevier: Barcelona.
- Cohen ED et al. WNT signaling: an essential regulator of cardiovascular differentiation, morphogenesis and progenitor self-renewal. *Development* 135:789-798, 2008.
- Cohen ED et al. Wnt beta-catenin signaling promotes expansion of Isl-1-positive cardiac progenitor cells through regulation of FGF signaling. *J Clin Invest* 117:1794-1804, 2007.
- De Robertis EM. El organizador de Spemann y la autorregulación de los campos embrionarios. *Mech Dev* 126:925-941, 2009.
- Dunwoodie SL. Combination signaling in the heart orchestrates cardiac induction, lineage specification and chamber formation. *Sem Cell Dev Biol* 18: 54-66, 2007.
- Dupays L et al. Tbx2 misexpression impairs deployment of second heart field derived progenitor cells to the arterial pole of the embryonic heart. *Dev Biol* 333:121-131, 2009.
- Dyer LA, Kirby ML. Sonic hedgehog maintains proliferation in secondary heart field progenitors and is required for normal arterial pole formation. *Dev Biol* 330:305-317, 2009.
- Eisenberg LM, Eisenberg CA. Evaluar el papel de la transducción de señal WNT en la promoción del desarrollo del corazón. *Sci W J* 7:161-176, 2007.
- Evans SM, Yelon D, Frank L, Conlon FL, Margaret L, Kirby ML. Desarrollo del linaje del miocardio. *Circ Res* 107(12):1428-1444, 2010.
- Flaherty MP. Señalización Wnt y diferenciación cardíaca. *Prog Mol Biol Transl Sci* 11:153-174, 2012.
- Franco D et al. Factor de transcripción homeobox Pitx-2: El aumento de un gen de asimetría en la cardiogénesis y la arritmogénesis. *Trend Cardiovasc Med* 24(1):23-31, 2014.
- Franco D et al. Multiple transcriptional domains, with distinct left and right components, in the atrial chambers of the developing heart. *Circ Res* 87:984-991, 2000.

- Franco D et al. Regulación de la expresión génica en el miocardio durante el desarrollo cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 55:167-184, 2002.
- Furtado MB, Biben C et al. Caracterización de la expresión de Pitx-2c en el corazón de ratón utilizando un transgén informador. *Dev Dyn* 240(1):195-203, 2011.
- Galli D et al. Atrial myocardium derives from the posterior region of the second heart field, which acquires left-right identity as Pitx-2c is expressed. *Development* 135:1157-1167, 2008.
- Gittenberger de Groot AC. et al. Morfogénesis y consideraciones moleculares sobre defectos septales cardíacos congénitos. *Ann Med* 46 (8): 640-52, 2014.
- Goddeeris MM et al. Intracardiac septation requires hedgehog-dependent cellular contributions from outside the heart. *Development* 135:1887-1895, 2008.
- Goetz SC, Brown DD, Conlon FL. TBX5 is required for embryonic cardiac cell cycle progression. *Development* 133:2575-2584, 2006.
- Goldman DC, Donley N, Christian JL. Genetic interaction between BMP-2 and BMP-4 reveals shared functions during multiple aspects of mouse organogenesis. *Mech Dev* 126:117-127, 2009.
- Gómez Dumm CLA. Embriología Humana. Ed. El Ateneo. Cap 18: Cónsole GM. Desarrollo del corazón y grandes vasos, 2003.
- Grego-Bessa J et al. Notch signaling is essential for ventricular chamber development. *Dev Cell* 12:415-429, 2007.
- Ho DM, Artavanis-Tsakonas S. A Notch-mediated proliferation circuitry. *Curr Top Dev Biol* 116:17-33, 2016.
- Hoffmann AD et al. Sonic hedgehog is required in pulmonary endoderm for atrial septation. *Development* 136:1761-1770, 2009.
- Holler KL et al. La delección selectiva de HAND2 en las células derivadas de la cresta neural cardíaca influye en la expresión génica cardíaca y en el desarrollo del tracto de salida. *Dev Biol* 341(1):291-304, 2010.
- Hoogaars WM, Barnett P, Moorman AF, Christoffels VM. T-box factors determine cardiac design. *Cell Mol Life Sci* 64:646-660, 2007.
- Hu J et al. La señalización de endotelina activa la expresión de MEF-2c en la cresta neural a través de una vía transcripcional de retroalimentación positiva dependiente de MEF-2c. *Development* 142(16):2775-80, 2015.
- Hu T et al. Tbx1 regulates fibroblast growth factors in the anterior heart field through a reinforcing autoregulatory loop involving forkhead transcriptional factors. *Development* 131:5491-502, 2004.
- Hutson MR, Zeng L, Kim AJ, Antoon E, Harward S, Kirby ML. Cardiac stem cells in the secondary heart field are governed by opposing FGF/BMP signals. *Development* 2010.
- Ingham PW, Nakano Y, Seger C. Mecanismos y funciones de la señalización de Hedgehog a través de los metazoos. *Nat Rev Genet* 12(6):393-406, 2011.
- Kirby ML, Hutson MR. Factores que controlan la migración de las células de la cresta neural cardíaca. *Cell Adh Migr* 4(4):609-621, 2010.
- Kruithof BP et al. BMP and FGF regulate the differentiation of multipotential pericardial mesoderm into the myocardial or epicardial lineage. *Dev Biol* 295:507-522, 2006.
- Kwon C, Arnold J, Hsiao EC, Taketo MM, Conklin BR, Srivastava D. Canonical WNT signaling is a positive regulator of mammalian cardiac progenitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:10894-10899, 2007.
- Langman-Sadler. Embriología médica. Con orientación clínica. Ed. Panamericana.
- Lavine KJ et al. Endocardial and epicardial derived FGF signals regulate myocardial proliferation and differentiation in vivo. *Dev Cell* 8:85-95, 2005.
- Liao J et al. Identification of downstream genetic pathways of Tbx1 in the second heart field. *Dev Biol* 316:524-537, 2008.

- Lie-Venema H et al. Origin, fate, and function of epicardium-derived cells (EPDCs) in normal and abnormal cardiac development. *Scientific World J* 7:1777-1798, 2007.
- Lilly AJ et al. Factores de transcripción SOXf en el desarrollo cardiovascular. *Sem Cell Dev Biol* 63:50-57, 2017.
- Lu SY et al. FGF-16 is required for embryonic heart development. *Biochem Biophys Res Commun* 373:270-274, 2008.
- Ma L, Lu MF, Schwartz RJ, Martin JF. BMP2 is essential for cardiac cushion epithelial-mesenchymal transition and myocardial patterning. *Development* 132:5601-5611, 2005.
- Männer J, Wessel A, Yelbuz TM. Cómo funciona el corazón embrionario tubular? Buscando el mecanismo físico que genera el flujo sanguíneo unidireccional en el tubo cardíaco embrionario sin válvula. *Dev Dyn* 239(4):1035-1046, 2010.
- Marques SR, Yelon D. Differential requirement for BMP signaling in atrial and ventricular lineages establishes cardiac chamber proportionality. *Dev Biol* 328:472-482, 2009.
- McCulley et al. BMP-4 is required in the anterior heart field and its derivatives for endocardial cushion remodeling, outflow tract septation, and semilunar valve development. *Dev Dyn* 237(11):3200-9, 2008.
- McFadden DG et al. ~~TH~~HAND1 and HAND2 transcription factors regulate expansion of the embryonic cardiac ventricles in a gene dosage-dependent manner. *Development* 132:189-201, 2005.
- McNally EM, Svensson EC. Setting the pace: Tbx-3 and Tbx-18 in cardiac conduction system development. *Circ Res* 104:285-287, 2009.
- Mikawa T, Hurtado R. development of the cardiac conduction system. *Sem Cell Dev Biol* 18:90-100, 2007.
- Milan DJ et al. Notch-1b and neuregulin are required for specification of central cardiac conduction tissue. *Development* 133:1125-1132, 2006.
- Miquerol L, Kelly RG. Monitoring clonal growth in the developing ventricle. *Pediatr Cardiol* 30:603-608, 2009.
- Moore KL-Persaud TVN, Torchia MG. *Embriología clínica*. Elsevier: Barcelona.
- Niehrs C. A complex world of Wnt receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 13(12):767-779, 2012.
- Nobuyuki I et al. Roles de las señales de FGF en el desarrollo del corazón, la salud y la enfermedad. *Front Cell Dev Biol* 4:110, 2016.
- Palencia-Desai S et al. Los progenitores vasculares endoteliales y endocárdicos se diferencian como cardiomiocitos en ausencia de la función Etsrp/Etv2. *Development* 138(21):4721-32, 2011.
- Park EJ, Ogden LA, Talbot A, Evans S et al. Required, tissue-specific roles for FGF-8 in outflow tract formation and remodeling. *Development* 133:2419-2433, 2006.
- Peterkin T et al. Roles of GATA-4, -5, -6 in vertebrate heart development. *Sem Cell Dev Biol* 16:83-94, 2005.
- Piven OO et al. WNT/beta-catenina en la cardiogénesis embrionaria , el desarrollo postnatal y la reconstrucción del miocardio. *Tsitol Genet* 48(5):72-83, 2014.
- Pluhinec JL, Zakin L, De Robertis EM. Sistemas de control del flujo morfógeno BMP en embriones de vertebrados. *Curr Opin Genet Dev* 21(6): 696-703, 2011.
- Prall OW et al. An Nkx-2.5/Bmp2/Smad1 negative feedback loop controls heart progenitor specification and proliferation. *Cell* 128:947-959, 2007.
- Restivo A and others. Cardiac outflow tract: a review of some embryologic aspects of the conotruncal region of the heart. *Anat Rec* 288A:936-943, 2006.
- Reversade B, De Robertis EM. Regulation of ADMP and BMP2-4-7 at opposite embryonic poles generates a self-regulating morphogenesis field. *Cell* 13(6):1147-1160, 2005.
- Rojas A et al. GATA4 es un activador transcripcional directo de las ciclinas D2 y Cdk4 y es necesario para la proliferación de cardiomiocitos en miocardio derivado de un campo cardíaco anterior. *Mol Cell Biol* 28(17):5420-31, 2008.

- Rutenberg JB et al. Developmental patterning of the cardiac atrioventricular canal by Notch and Hairy-related transcription factors. *Development* 133:4381-4390, 2006.
- Ryckebusch L et al. Retinoic acid deficiency alters second heart field formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 105:2913-2918, 2008.
- Sato A et al. La señalización de FGF8 es quimiotáctica para las células de la cresta neural cardíaca. *Dev Biol* 370 (1): 164, 2012.
- Scholl AM, Kirby ML. Señales que controlan las contribuciones de la cresta neural al corazón. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med* 1(2):220-227, 2009.
- Sirbu IO, Zhao X, Duester G. Retinoic acid controls heart anteroposterior patterning by down-regulating *Isl1* through the *Fgf8* pathway. *Dev Dyn* 237:1627-1635, 2008.
- Snarr BS et al. *Isl1* expression at the venous pole identifies a novel role for the second heart field in cardiac development. *Circ Res* 101:971-974, 2007.
- Sneider P, Olapa M, Firulli AB, Conway SJ. Desarrollo cardiovascular y colonización del linaje de la cresta neural cardíaca. *Sci World J* 7:1090-1113, 2007.
- Tardy MM et al. Embriología de las paredes del corazón. *Morphology* 97(316):2-11, 2013.
- Tessari A et al. Myocardial *Pitx-2* differentially regulates the left atrial identity and ventricular asymmetric remodeling programs. *Circ Res* 102:813-822, 2008.
- Thomas NA, Koudijs M et al. Hedgehog signaling plays a cell-autonomous role in maximizing cardiac developmental potential. *Development* 135:3789-3799, 2008.
- Togi K et al. Role of *HAND1/HAND2* in the dorsoventral patterning and interventricular septum formation in the embryonic heart. *Mol Cell Biol* 24:4627-4635, 2004.
- Touma M et al. *Wnt-11* regula el desarrollo de la cámara cardíaca y la enfermedad durante la maduración perinatal. *JCI Insight* 2(17), 2017.
- Tsuchihashi T et al. La función *HAND2* en los segundos progenitores del corazón esenciales para la cardiogénesis. *Dev Biol* 351(1):62-69, 2011.
- Van Wijk B et al. Epicardium and myocardium separate from a common precursor pool by crosstalk between bone morphogenetic protein- and fibroblast growth factor-signaling pathways. *Circ Res* 105:431-441, 2009.
- Vandusen NJ et al. *HAND-2* es un regulador esencial para dos funciones Notch-dependientes dentro del endocardio embrionario. *Cell Rep* 9(6):2071-83, 2014.
- Vicente-Steijn R, Scherptong RW et al. Diferencias regionales en la expresión de *WNT-1* y *Tcf21* durante el desarrollo ventricular: implicancias para la compactación miocárdica. *M One* 10(9): e0136025, 2015.
- Vincentz JW et al. Cooperative interaction of *Nkx-2.5* and *MEF-2c* transcription factors during heart development. *Dev Dyn* 237:3809-3819, 2008.
- Waxman JS et al. *Hox-5b* acts downstream of retinoic acid signaling in the forelimb field to restrict heart field potential in zebrafish. *Developmental Cell* 15:923-934, 2008.
- Yu LW, Gui YH. Modificación de la proteína postranscripcional de *GATA-4*. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 14(10):800-803, 2012.
- Zalin L, De Robertis EM. Regulación extracelular de la señalización de BMP. *Curr Biol* 20(3):89-92, 2009.
- Zhou B, Ma Q et al. Epicardial progenitors contribute to the cardiomyocyte lineage in the developing heart. *Nature* 454:109-113, 2008.
- Zhou X, Liu JC. Papel de la señalización Notch en el corazón de los mamíferos. *Braz J Med Biol Res* 41(1):1-10, 2014.

HISTOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

- **Histogénesis:** el *corazón* deriva del mesodermo esplácnico. El *tracto de salida del corazón* deriva de las células migratorias de las *crestas neurales* y el *sistema vascular* se origina en el *mesodermo*.

- **Histofisiología:** tiene la capacidad de impulsar y distribuir la sangre por todo el organismo. Presenta una bomba muscular impulsora: el *corazón* y una red ductal de arterias que llevan la sangre a los tejidos formando capilares y vénulas. En sentido inverso, las venas traen la sangre al corazón. Los vasos linfáticos devuelven el líquido tisular al sistema sanguíneo y transportan linfocitos a las áreas B- y T-dependientes.

- **Histología:**

- **Corazón:** consta de cuatro cavidades: *dos ventrículos y dos aurículas*. La sangre de todo el organismo llega a la aurícula derecha que la envía al ventrículo derecho y es conducida a los pulmones para oxigenarse (*circulación menor*), retornando a la aurícula izquierda. Pasa luego al ventrículo izquierdo, desde donde se bombea a todo el organismo (*circulación mayor*). Está constituido por tres capas: *endocardio, miocardio y pericardio*. El *endocardio* está formado por *endotelio* (simple plano) y un *conectivo subendotelial* (conectivo y células musculares lisas) por donde transcurre el *sistema cardionector*. El *miocardio* es tejido muscular estriado con *cardiomiocitos*. El *pericardio* tiene dos hojas: *visceral o epicardio y parietal* (conectivo y mesotelio) (**Fig. 2.1**).

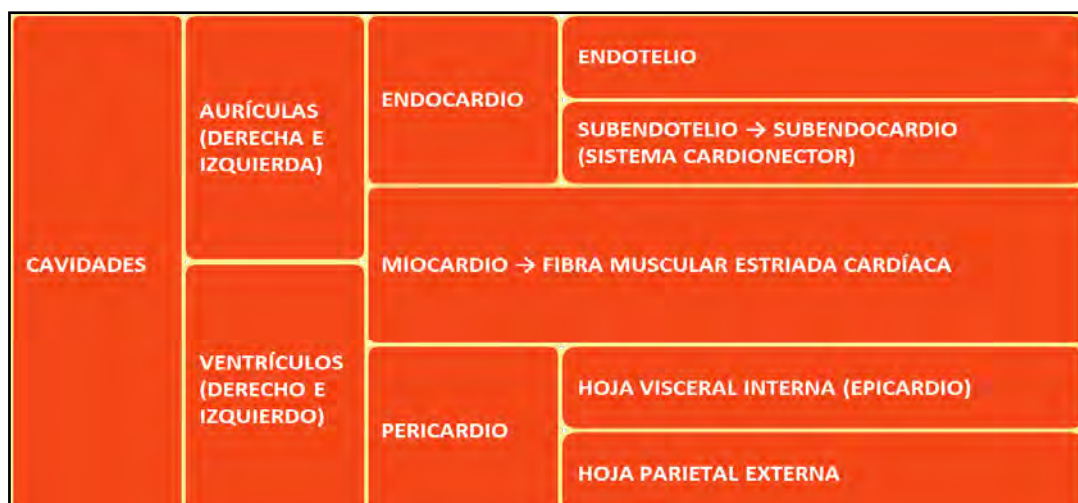


Fig. 2.1 Corazón.

- **Sistema vascular:**

- **Arterias:** conducen la sangre desde el corazón hasta los capilares. Tipos: *elásticas, musculares y arteriolas*. Las *elásticas* son las de mayor calibre (ej.: aorta con numerosas láminas elásticas fenestradas). Las *musculares* (medianas y pequeñas) son las más numerosas y distribuyen la sangre por todo el organismo. Las arterias presentan tres capas: **íntima:** *endotelio* (simple plano) y *conectivo subendotelial*, **media:**

tejido elástico (láminas elásticas interna y externa) o muscular liso y *adventicia*: conectivo laxo con *vasa vasorum*.

- **Arteriolas:** son delgadas e impulsan sangre al plexo capilar. Muestran *intima* con *endotelio*, *membrana elástica interna* y *frmas musculares lisas*, *media* (capa de células musculares lisas) y *adventicia* (conectivo).

- **Capilares:** son los vasos de menor calibre y pared más delgada. Están formados por endotelio (simple plano) sobre una membrana basal. El *esfínter precapilar* o *metaarteriola* (músculo liso) recibe estímulos nerviosos y hormonales que regulan el flujo hacia otros lechos capilares.

Se clasifican en: *continuos*, *fenestrados* y *sinusoides*. Suelen mostrar *pericitos*. Los *capilares sinusoides* presentan luz amplia e irregular y tienen macrófagos asociados. La red capilar está entre metaarteriolas y vénulas postcapilares.

- **Venas:** retornan la sangre al corazón. Muestran un calibre mayor que el de las arterias y son de pared más delgada. También tienen tres capas: *intima*, *media* (reducida) y *adventicia*. No presentan membranas elásticas.

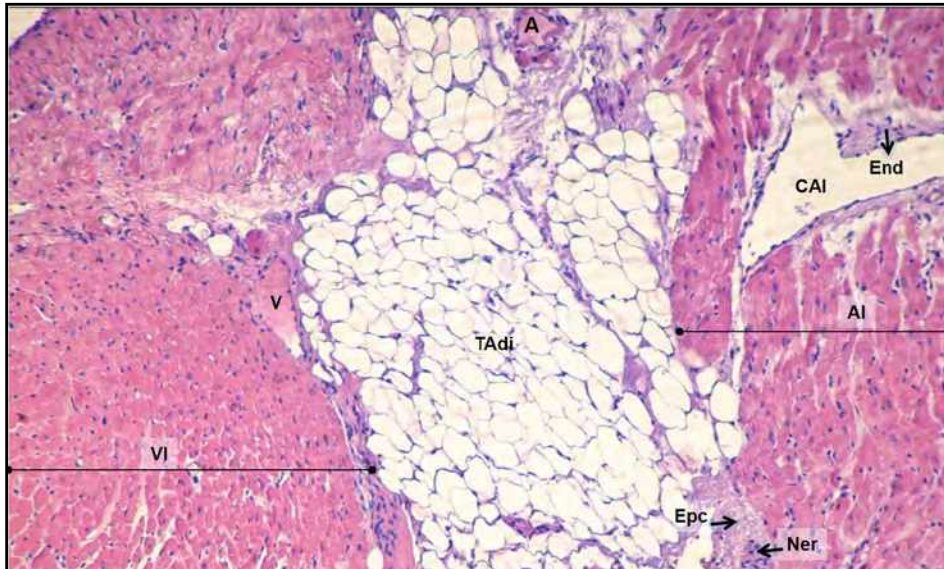
- **Sistema circulatorio linfático** drena el líquido tisular y consta de *capilares linfáticos* (endotelio) y *vasos linfáticos* (intima, media y adventicia) que comunican con el sistema venoso a través del conducto torácico (izquierdo) o del conducto linfático derecho. El reflujo linfático es impedido por las *válvulas linfáticas* (Fig. 2.2).

SANGUÍNEO	ARTERIAS	GRANDES O ELÁSTICAS		VASOS DE CONDUCCIÓN
		MEDIANAS O MUSCULARES		VASOS DE DISTRIBUCIÓN
		PEQUEÑAS		VASOS DE RESISTENCIA
		ARTERIOLAS		
		METAARTERIOLAS		
	CAPILARES	CONTINUOS		
		FENESTRADOS		
		SINUSOIDES		
	VENAS	VÉNULAS	POSCAPILARES	
			COLECTORAS	
			MUSCULARES	
		VENAS	PEQUEÑAS	
			MEDIANAS	
			GRANDES	
	LINFÁTICO	VASOS LINFÁTICOS: COLECTORES	AFERENTES	
EFERENTES				
CONDUCTO LINFÁTICO DERECHO (GRAN VENA LINFÁTICA)				
CONDUCTO TORÁCICO IZQUIERDO				
CAPILARES				

Fig. 2.2 Sistema vascular.

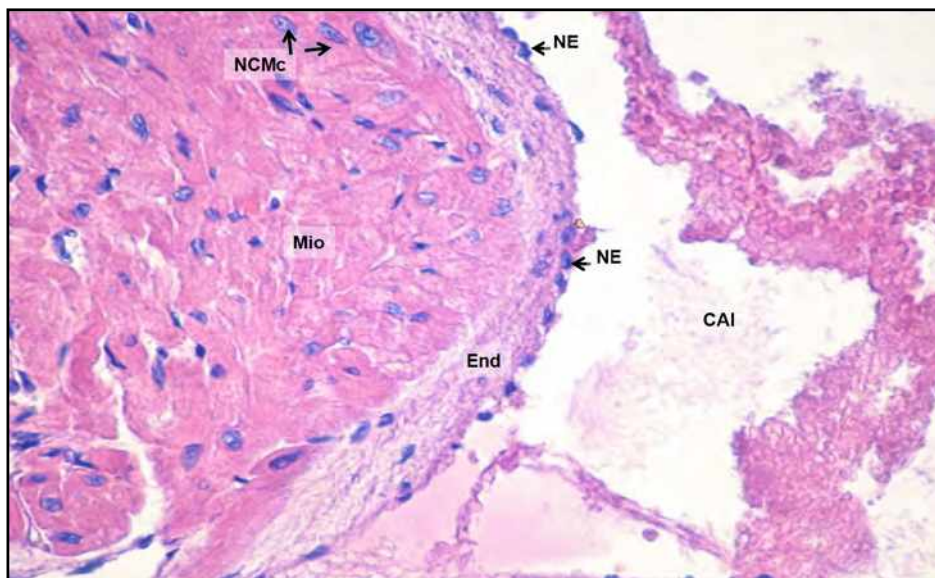
La **Figura 2.3** muestra *aurícula y ventrículo izquierdos (AI-VI)*, revestidos a nivel externo por el *epicardio* con tejido adiposo, venas, arterias y nervios.

La cavidad auricular izquierda está tapizada por *endocardio*.



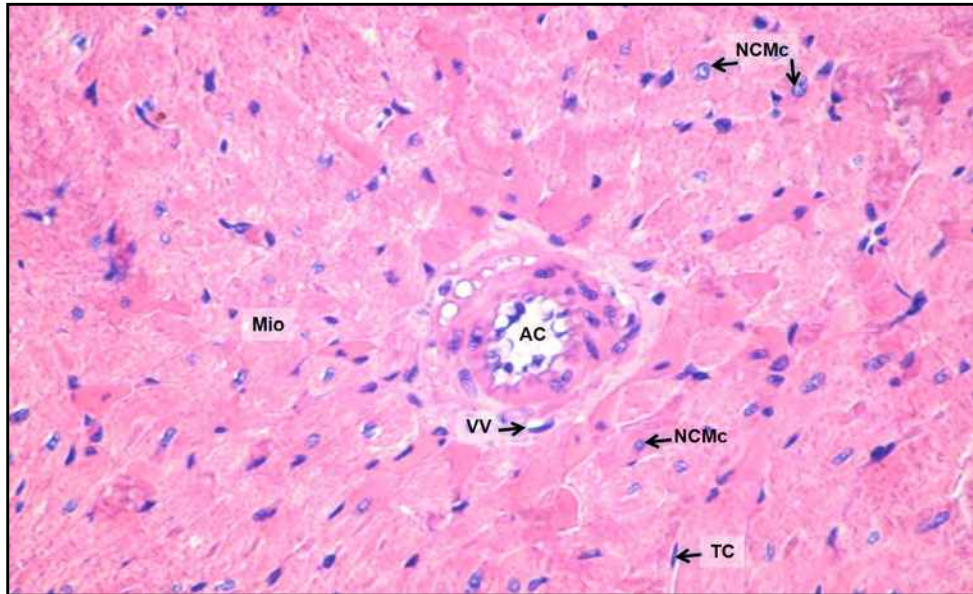
**Fig. 2.3. Ventriculo y auricula izquierdos.** Se muestran partes del *ventrículo y aurícula izquierdos* (VI y AI) que están revestidos a nivel externo por *epicardio* (Epc) en cuyo tejido conectivo se ven *nervio* (Ner), *vena* (V), *arteria* (A) y *tejido adiposo* (TAdi). La *cavidad auricular izquierda* (CAI) está tapizada por un *endocardio* (End). H-E 500x. (Atlas de Histología. Cónsole G, Vidal S).

En la **figura 2.4** se muestra *miocardio auricular* con cardiomiocitos, endocardio y cavidad auricular izquierda.



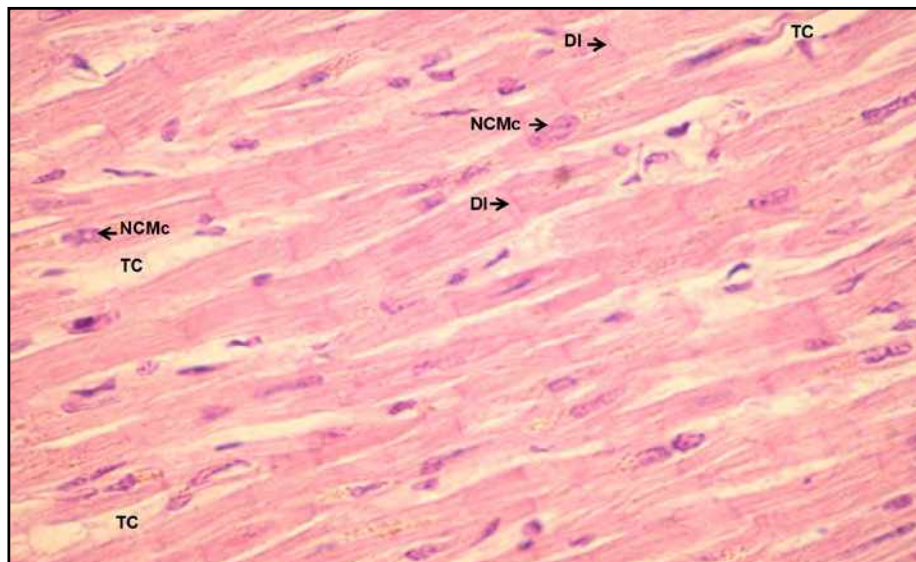
**Fig. 2.4. Aurícula izquierda.** Se ve un sector del *miocardio* (Mio) auricular con los *núcleos de los cardiomiocitos* (NCMc). Se observa el *endocardio* (End) auricular y se marcan los *núcleos endoteliales* (NE). La *cavidad auricular izquierda* (CAI) contiene sangre. H-E 600x. (Atlas de Histología. Cónsole G, Vidal S).

La **figura 2.5** presenta *miocardio del ventrículo derecho* (VD) con cardiomiocitos que muestran **núcleos únicos centrales con citoplasma eosinófilo** y arteria coronaria en corte transversal con *vasa vasorum* en adventicia.



**Fig. 2.5. Ventrículo derecho.** La imagen corresponde al *miocardio* (Mio) ventricular donde se señalan los *núcleos de los cardiomiocitos* (NCMc) únicos y centrales con citoplasma eosinófilo puntiforme (miofibrillas) rodeados por *tejido conectivo* (TC). Centro: se ve corte transversal de la *arteria coronaria* (AC) con su *vasa vasorum* (VV) en la adventicia. H-E 600x. (Atlas de Histología. Cónsole G, Vidal S).

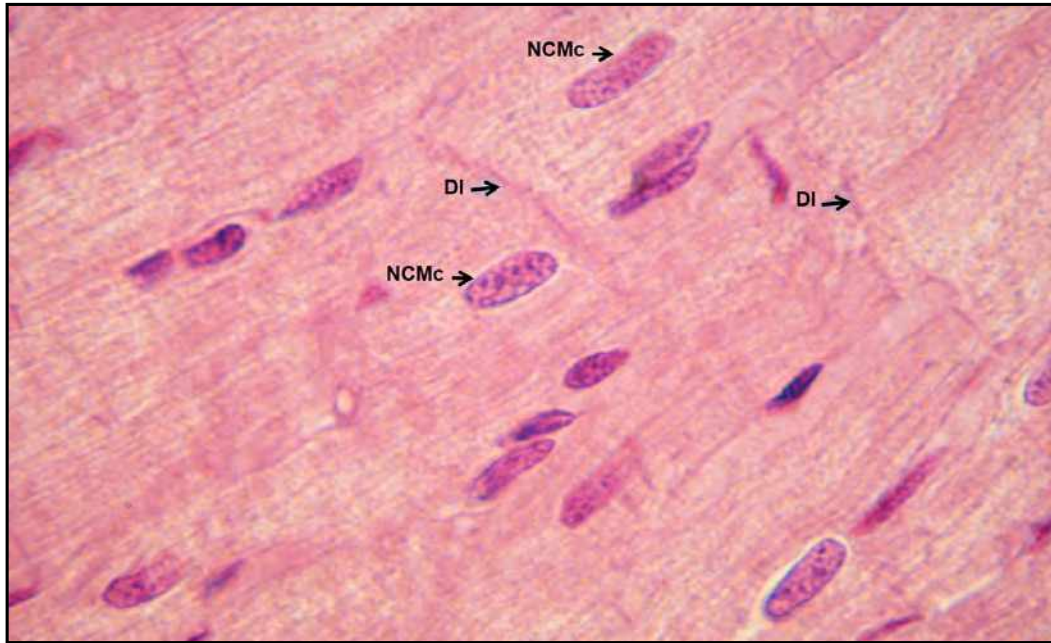
La **figura 2.6** muestra *miocardio (corte longitudinal)* con *cardiomiocitos ramificados* con **núcleos** centrales y **discos intercalares** escaleriformes.



**Fig. 2.6. Miocardio** (corte longitudinal). A mayor aumento se ven los *cardiomiocitos ramificados* con sus *núcleos* (NCMc) de ubicación central. Los extremos presentan *discos intercalares* (DI) escaleriformes. El *tejido conectivo* (TC) está intercalado entre las *fibras musculares*. H-E 600x. (Atlas de Histología. Cónsole G, Vidal S). (Atlas de Histología. Cónsole G, Vidal S).

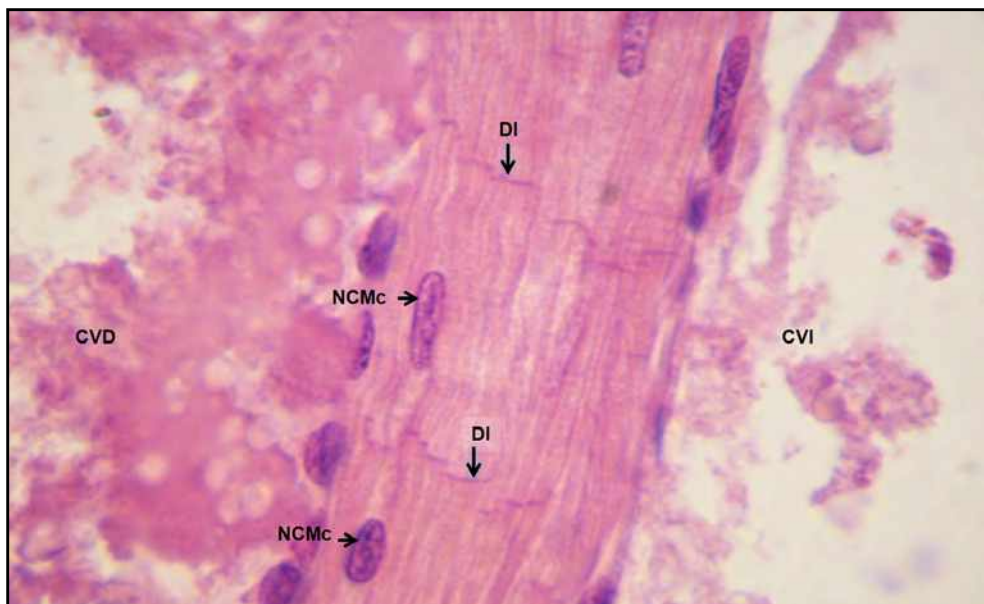
La microfotografía en la **figura 2.7** permite ver otro *corte longitudinal de miocardio* con cardiomiocitos que presentan **núcleos** ovoideos, únicos y centrales. También pueden observarse **discos intercalares** escaleriformes con sitios de adhesión especializados a nivel intercelular.





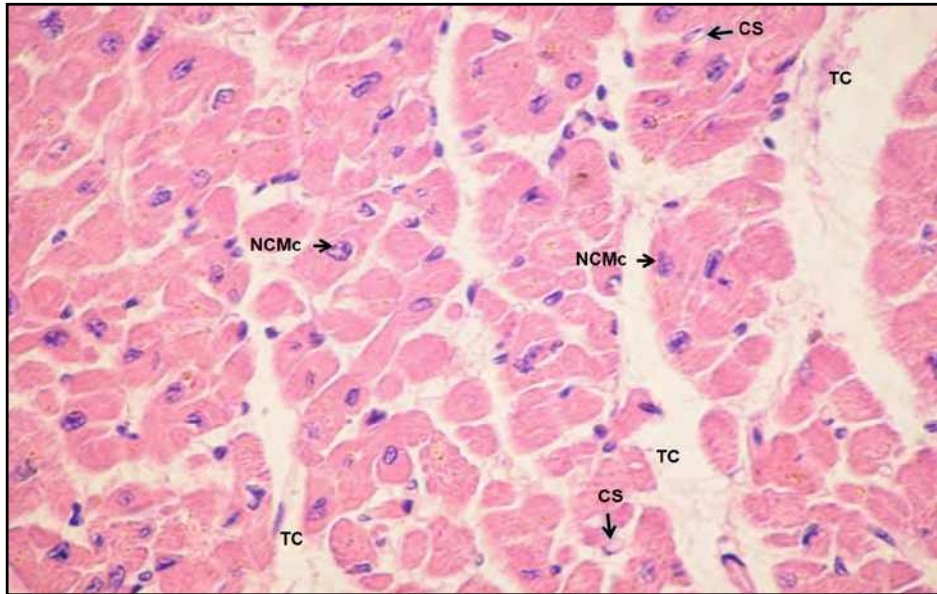
**Fig. 2.7. Miocardio** (corte longitudinal). La microfotografía permite distinguir los núcleos de los *cardiomiocitos* (NCMc) ovoideos, centrales y únicos. Se observan los *discos intercalares* (DI) escaleriformes como sitios de adhesión especializados entre células contiguas. H-E 800x. (Atlas de Histología. Cónsole G, Vidal S).

La **figura 2.8** muestra el *tabique interventricular* con cardiomiocitos y discos intercalares. También se ven las *cavidades ventriculares derecha e izquierda*.



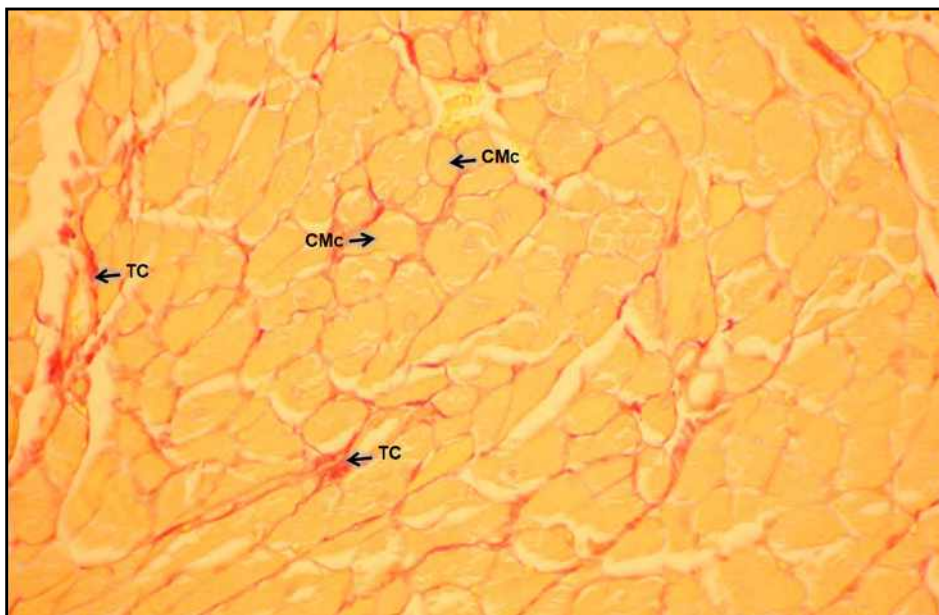
**Fig. 2.8. Tabique interventricular** (corte longitudinal). En la imagen se señalan los núcleos de los *cardiomiocitos* (NCMc) y dos *discos intercalares* (DI). En microscopía electrónica corresponde a: componente transversal: *fascia y mácula adherens* y componente lateral: *uniones de hendidura y mácula adherens*. Se ven las *cavidades ventriculares derecha e izquierda* (CVD y CVI). H-E 800x. (Atlas de Histología. Cónsole G, Vidal S).

La **figura 2.9** presenta *cardiomiocitos con núcleos centrales* rodeados por delgada capa de tejido conectivo.



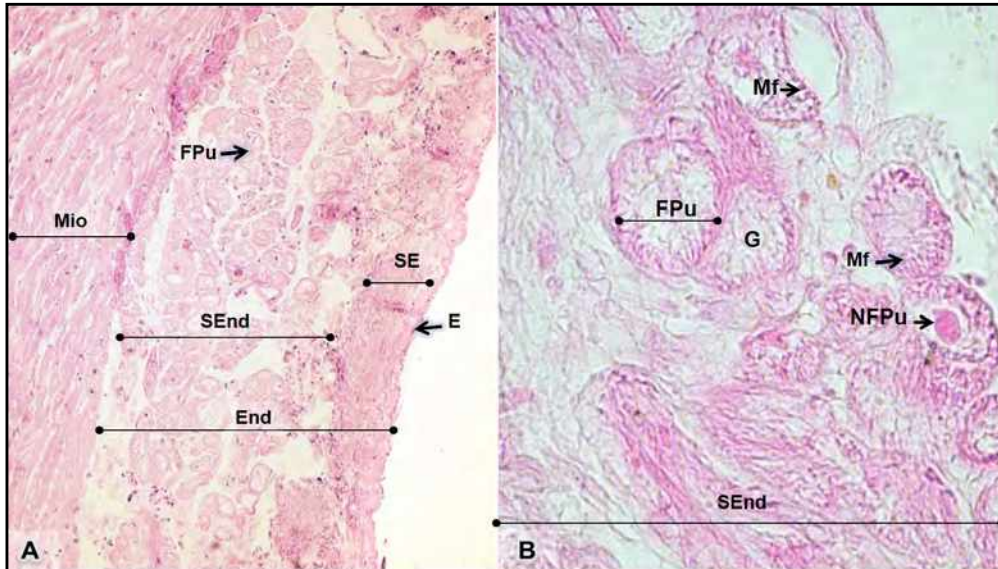
**Fig. 2.9. Cardiomiocitos** (corte transversal). La figura muestra los núcleos de los *cardiomiocitos* (NCMc) centrales y únicos rodeados por una delgada capa de *tejido conectivo* (TC). Los haces de fibras están envueltos por una mayor cantidad de conectivo en el que se ven *capilares sanguíneos* (CS). H-E 700x. (Atlas de Histología. Cónsole G, Vidal S).

La **figura 2.10** presenta *miocardio ventricular* (corte transversal) con haces de cardiomiocitos y tejido conectivo.



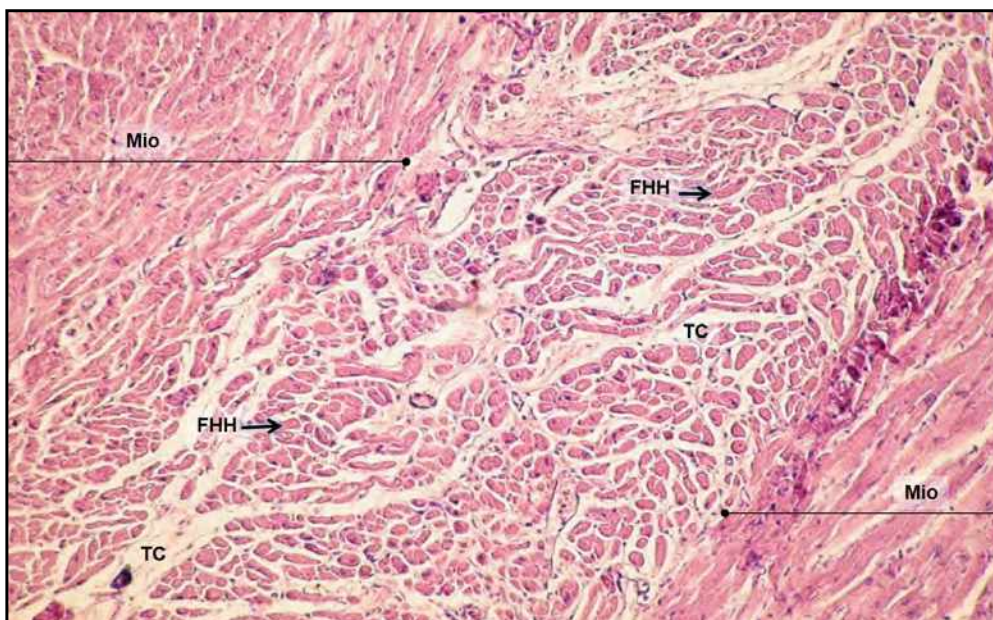
**Fig. 2.10. Miocardio ventricular.** Se ven haces de *cardiomiocitos* (CMc) en un corte transversal (amarillos) y tabiques de *tejido conectivo* (TC) en rojo. Red Picrosirio 700x. (Atlas de Histología. Cónsole G, Vidal S).

La **figura 2.11 A-B** muestra el *sistema cardionector*. Se ve el *miocardio ventricular* y el *endocardio* y *subendocardio* con *fibras de Purkinje* con gran contenido central de *glucógeno* pálido, *miofrillas* periféricas y *núcleo* grande. Las *fibras de Purkinje* se conectan con los *cardiomiocitos ventriculares* para transmitir el impulso cardíaco.



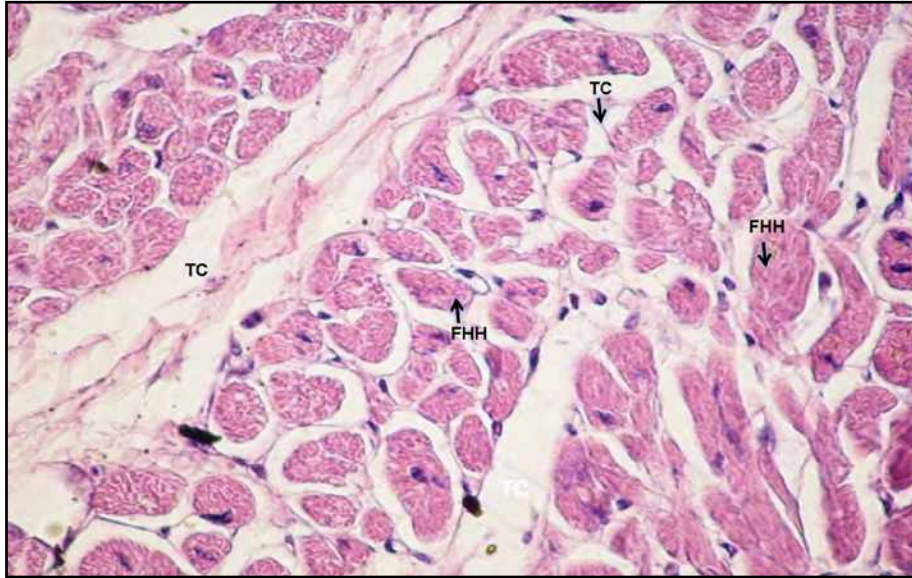
**Fig. 2.11 A-B. Sistema cardionector.** A. Se ve el *miocardio* (Mio) ventricular y el *endocardio* (End) con *endotelio* (E) y *subendocardio* (SEnd) con *fibras de Purkinje* (FPu). B. El *subendocardio* (SEnd) con *fibras de Purkinje* (FPu) presenta un gran contenido central de *glucógeno* (G) (pálido por el procesado histológico), algunas *miofibrillas* (Mf) periféricas y un *núcleo* (NFPu) grande. Las *fibras de Purkinje* se conectan con los *cardiomiocitos* ventriculares para transmitir el impulso cardíaco (*sistema cardionector*). H-E A. 300x. B. 600x. (Atlas de Histología. Cónsole G, Vidal S).

La **figura 2.12** muestra la *rama izquierda del haz de His* con *bandas laterales de miocardio* y *banda central con fibras del haz de His*.



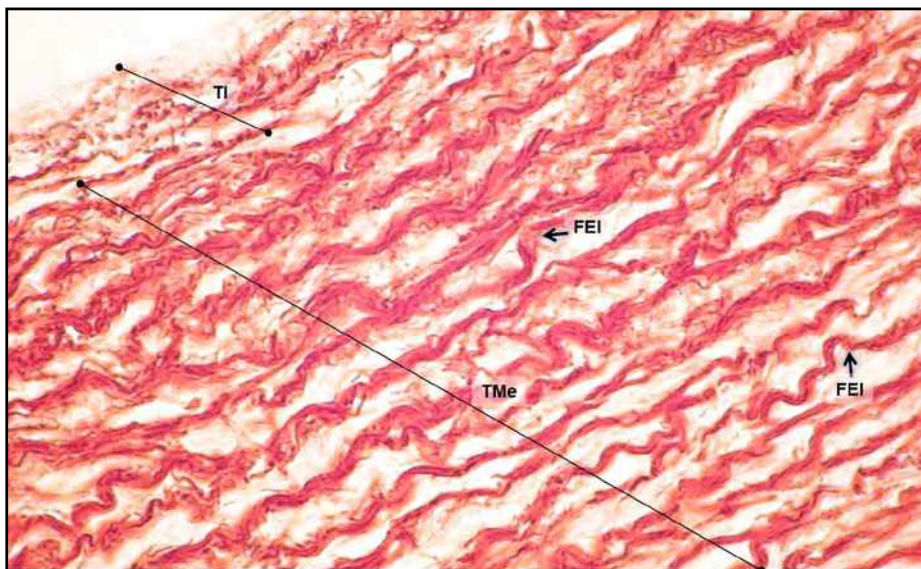
**Fig. 2.12. Sistema cardionector: rama izquierda del haz de His.** La **figura** presenta dos *bandas laterales de miocardio* (Mio) ventricular y una *banda central* por la que transurren las *fibras del haz de His* (FHH) del *sistema cardionector* separadas por *tejido conectivo* (TC). H-E 300x. (Atlas de Histología. Cónsole G, Vidal S).

La **figura 2.13** presenta la *rama izquierda del haz de His* (corte transversal). Se ven las *fibras del haz de His* rodeadas por *tejido conectivo*.



**Fig. 2.13. Sistema cardionector: rama izquierda del haz de His** (corte transversal). A mayor aumento se ven las *fibras del haz de His* (FHH) rodeadas por *tejido conectivo* (TC). H-E 600x. (Atlas de Histología. Cónsole G, Vidal S).

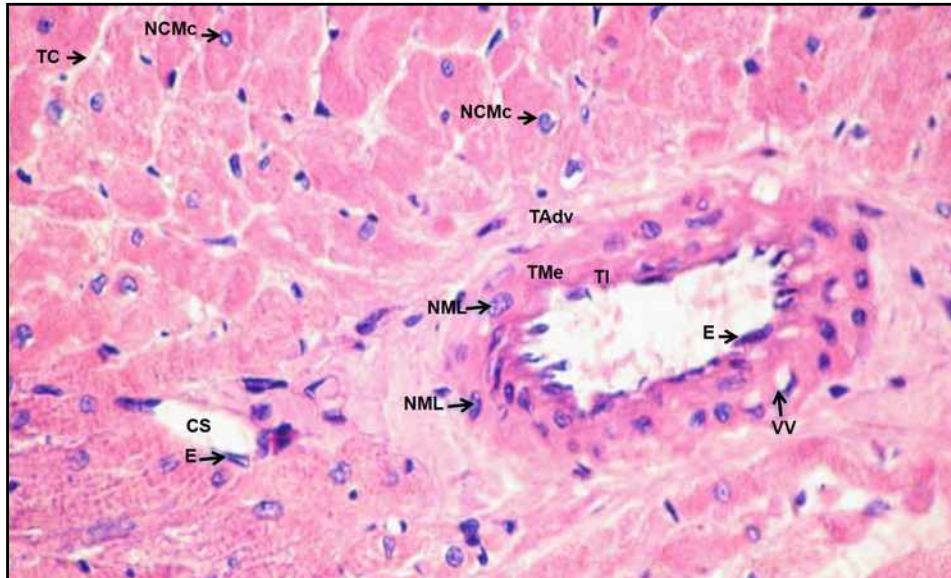
La **figura 2.14** muestra la *pared aórtica* con *láminas fenestradas de fibras elásticas* en la *túnica media* y la *túnica íntima*.



**Fig. 2.14. Aorta: arteria elástica.** La imagen corresponde a un sector de la pared aórtica. En la *túnica media* (TMe) se ve un gran número de *fibras elásticas* (FEI) formando *láminas fenestradas* que se entremezclan con *fibras musculares lisas*. Se marca la *túnica íntima* (TI) que no tiene un límite neto con la media, ya que también en la misma hay material elástico del subendotelio y de la membrana elástica interna. Orceína 800x. (Atlas de Histología. Cónsole G, Vidal S).

La **figura 2.15** muestra una *arteria coronaria* (muscular mediana) con sus capas: *túnicas íntima, media y adventicia*.

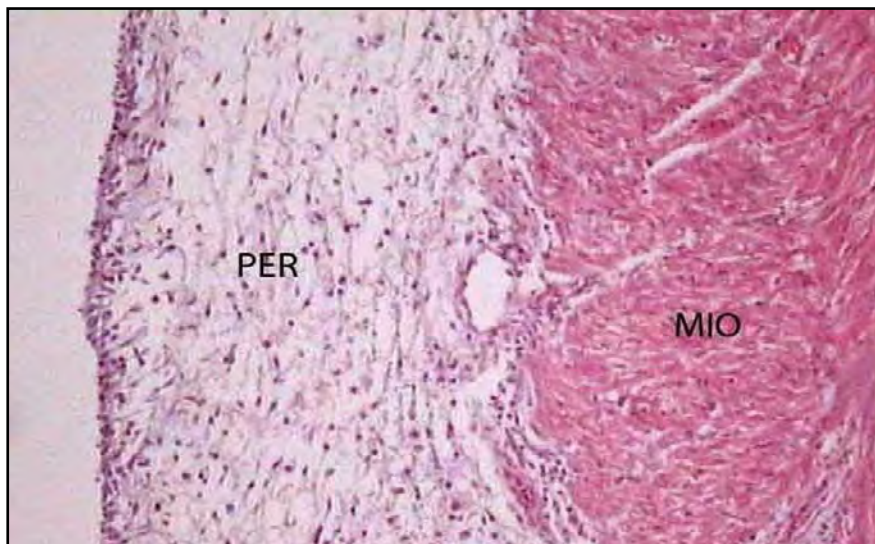
La *túnica íntima* presenta *endotelio*, la *túnica media* muestra los *núcleos de músculo liso* y en la *túnica adventicia* se ve la *vasa vasorum*.



**Fig. 2.15. Arteria muscular mediana: arteria coronaria.** La imagen muestra las capas de la pared arterial: *túnica íntima* (TI) con *endotelio* (E), *túnica media* (TMe) con *núcleos de músculo liso* (NML) y *túnica adventicia* (TAdv) con *vasa vasorum* (VV). Se marcan *núcleos de cardiomiocitos* (NCMc), *tejido conectivo* (TC) y *capilar sanguíneo* (CS) con *endotelio* (E). H-E 700x. (Atlas de Histología. Cónsole G, Vidal S).

### Histopatología:

1. **Pericarditis:** el pericardio es la serosa que envuelve al corazón en su hoja visceral (Fig. 2.16) y parietal.



**Fig. 2.16. Pericardio (PER):** hoja visceral y miocardio (MIO) (slideshare).

La *pericarditis* es la inflamación del pericardio (Fig. 2.17).

- **Pericarditis aguda:** dolor torácico típico (agudo y pleurítico que mejora con la posición sentada o inclinada hacia adelante), frote pericárdico, cambios ECG sugestivos (elevación difusa del segmento ST o depresión del segmento PR) y la presencia de derrame pericárdico.

- **Pericarditis crónica:** dura más de 3 meses.

**Tipos:** pericarditis secas, fibrinosas o efusivas. La mayoría de los derrames (90%) son secundarios a neoplasias, tuberculosis y mixedema.

**Etiología:** Los derrames pericárdicos en su mayoría (90%) son secundarios a neoplasias, tuberculosis y mixedema.

- Viral; ~~fbre~~ fiebre reumática aguda; infección bacteriana: *S. aureus*, *S pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*; TBC; cirugía cardíaca; collagenopatías; neoplasias.



Fig. 2.17. Pericarditis (marcosgodoy.com).

**Pericarditis bacteriana (fig. 2.18 a-b-c):**

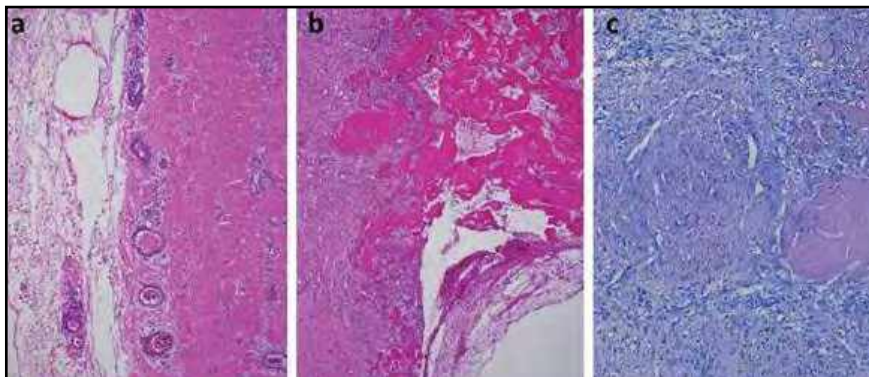


Fig. 2.18. Pericarditis bacteriana. a) Inflammation of the pericardium with edema and perivascular lymphocytic infiltrates and few PMNs (H-E); b) extensive fibrinous exudate (H-E); c) Area suggestive of granuloma and absence of acid-fast organisms (sciolo).

**2. Miocarditis:** inflamación focal o difusa del tejido miocárdico con signos de degeneración y necrosis no consecutiva a isquemia miocárdica (figs. 2.19).

Etiología:

- Virus: Coxsackie, adenovirus, echovirus, CMV, VIH.
- Bacterias: micobacterias, estreptococos, micoplasma pneumoniae.
- Hongos: aspergillus, candida, criptococo, histoplasma.
- Parásitos: schistosoma.
- Protozoos: Trypanosoma cruzi.
- Toxinas: antraciclina, cocaína, interleukina-2.
- Hipersensibilidad: sulfamidas, cefalosporinas, diuréticos, antidepresivos cíclicos.

- Síndromes inmunológicos: fiebre reumática, enfermedad de Kawasaki, miocarditis de células gigantes, colagenopatías, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis.

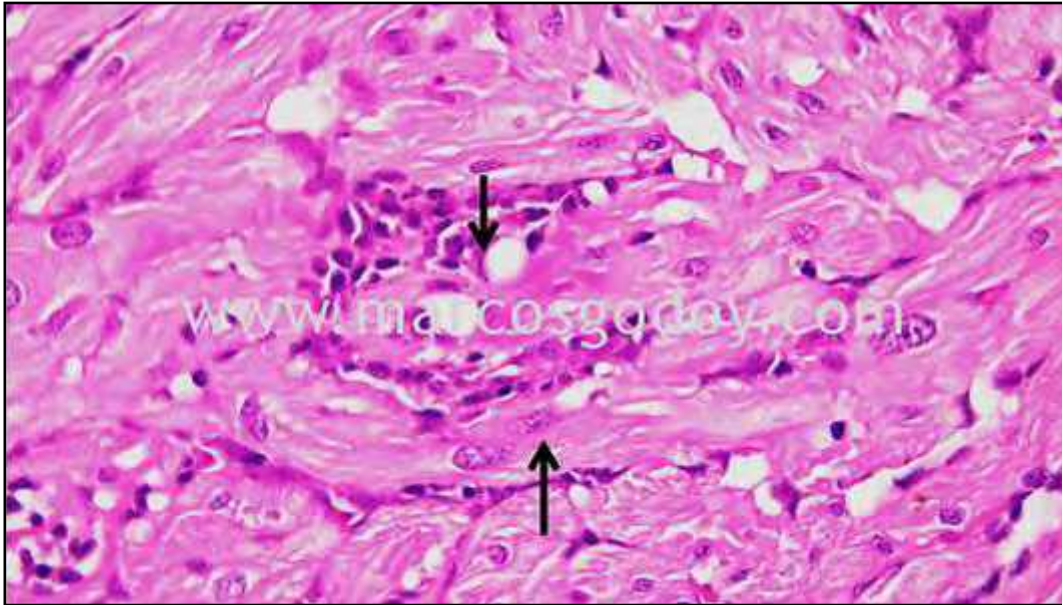


Fig. 2.19. Miocarditis (marcosgodoy.com).

**3. Endocarditis bacteriana:** el endotelio cardíaco es invadido por bacterias, hongos, virus.

**Localización:** tricúspide (92%), mitral (41%), aórtica (38%). Desarrolla vegetaciones endocárdicas valvulares y murales (figs. 2.20-2.21).

**Etiología:** estreptococo, estafococo, enterococos, Hecek (Haemofius); Coxiella y brucella.

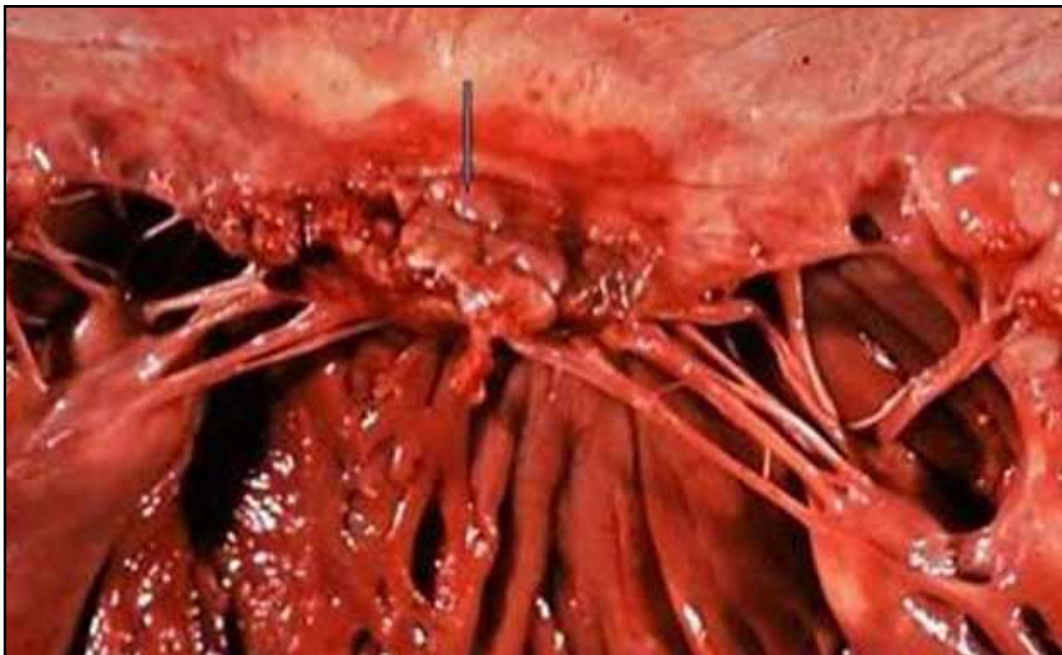


Fig. 2.20 Endocarditis bacteriana con vegetaciones (slideshare).

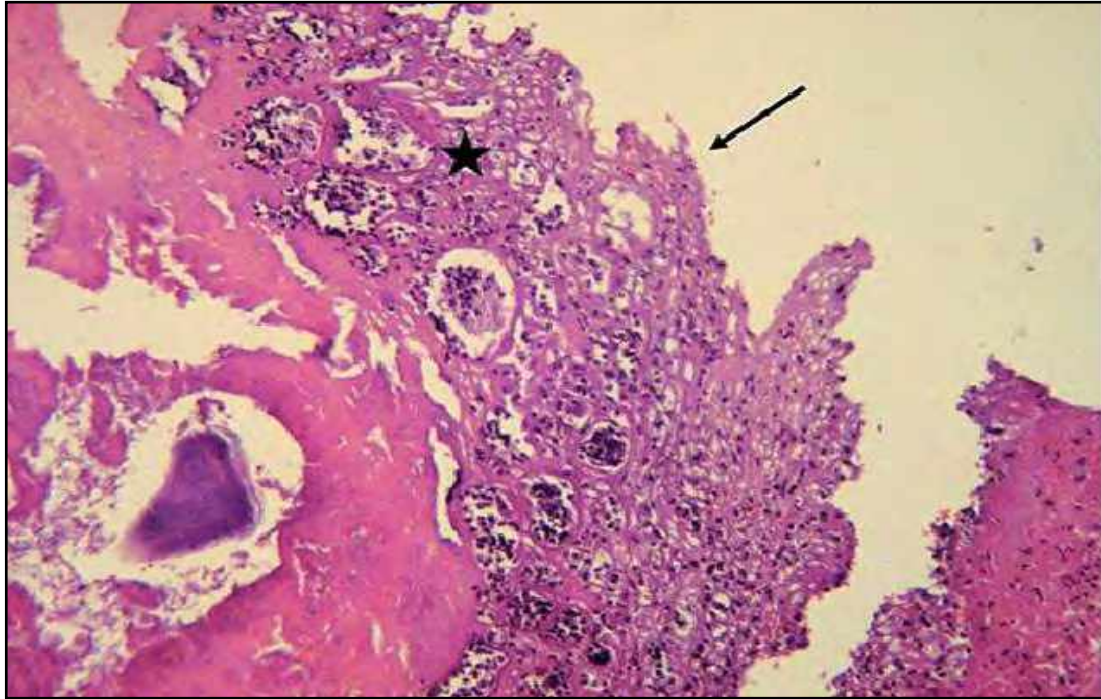


Fig. 2.21 Endocarditis bacteriana: válvula aórtica con infiltrados neutrófilos (researchgate).

**2. Valvulopatías:** cursan con estenosis (estrechez) o insuficiencia (refljo por dilatación valvular). Pueden afectar a las válvulas aurículo-ventriculares (tricúspide-mitral) o a las válvulas sigmoideas aórticas-pulmonares.

En la *enfermedad valvular reumática* las válvulas son dañadas en la fase aguda de una enfermedad de la infancia denominada *fièvre reumática*. La curación produce la cicatrización de las hojas valvulares. Su contenido elástico es reemplazado por colágeno. Las válvulas cardíacas pueden ser colonizadas por bacterias u hongos. La válvula dañada se recubre de un coágulo sanguíneo en el que proliferan los gérmenes.

**3. Cardiopatía isquémica:** cursa con una alteración entre oferta y demanda de la sangre oxigenada al corazón.

La principal causa es la *ateroesclerosis* que determina una disminución progresiva de la luz de la arteria coronaria por una *placa de ateroma* que reduce la oxigenación del ventrículo izquierdo y da un cuadro de *dolor de pecho (angina)* durante el ejercicio.

La obstrucción completa y aguda de una de las arterias coronarias o de sus ramas, hace que un área del miocardio quede privada de sangre y, por lo tanto, de oxígeno, produciéndose un *infarto de miocardio*. Los cardiomiocitos afectados mueren y son reemplazados por una cicatriz *fibrosa*.

- **Ateroesclerosis:** es un síndrome caracterizado por el depósito e infiltración de sustancias lipídicas (*placas de ateroma*) en las paredes de las arterias de mediano y grueso calibre. Es la forma más común de *arteriosclerosis*.

- **Infarto de miocardio:** es debido a obstrucción de las coronarias (ateroesclerosis, trombos, émbolos), endocarditis, prótesis valvulares, calcificaciones, cocaína.

**Histopatología (fig. 2.22):**

Produce una zona de necrosis de los cardiomiocitos.

- Tejido de granulación.
- Cicatriz colágena.



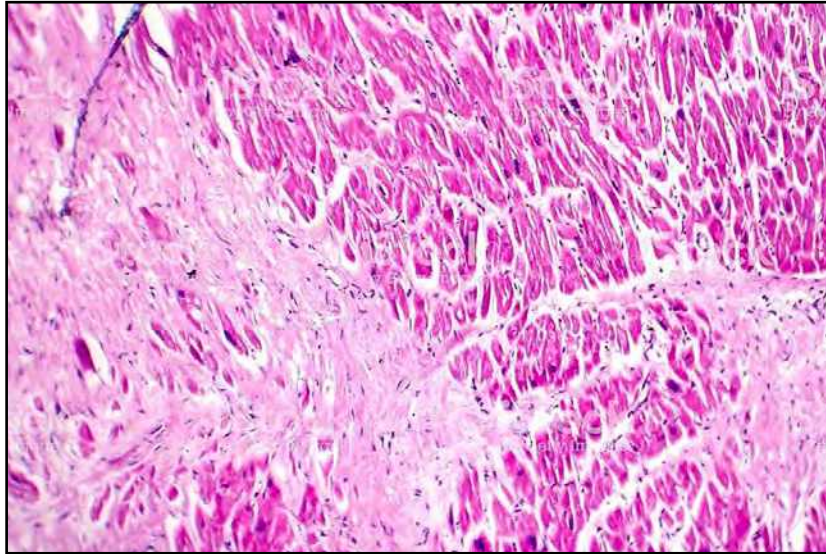


Fig. 2.22 Infarto de miocardio (slideshare).

*Evolución del infarto (Fig. 2.23):*

1. Patrón de fibras miocárdicas onduladas (1-3 hs).
2. Edema intersticial, PMN (8 hs).
3. Cariólisis, necrosis por coagulación, PMN (1-3 días).
4. Macrófagos que eliminan las fibras necróticas (4-8 días).
5. Tejido de granulación (8-10 días).
6. Depósito de colágeno (2-8 sem).
7. Cicatriz (+ de 2 meses).

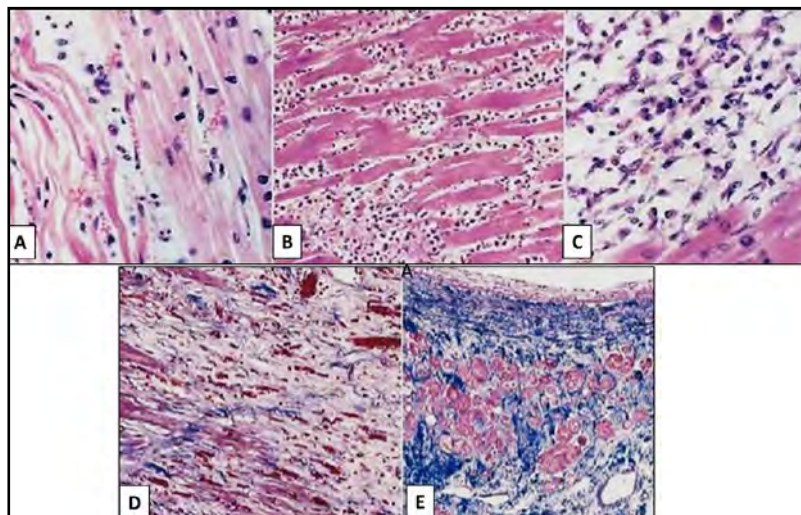


Fig. 2.23 Evolución del infarto de miocardio (researchgate).

- A. Infarto de 1 día con necrosis de coagulación, fibras onduladas y neutrófilos dispersos.
- B. Infarto de 3-4 días: infiltrado de PMN.
- C. Infarto de 7-10 días: desaparición de los cardiomiocitos necróticos.
- D. Tejido de granulación (8-10 días): colágeno laxo y capilares.
- E. Cicatriz (2-8 sem): colágeno denso y algunos cardiomiocitos residuales.

**4. Miocardiopatía hipertrófica:** enfermedad primaria del miocardio determinada por genética, con hipertrofia y pérdida de la alineación de las fibras (figs. 2.24-2.25).

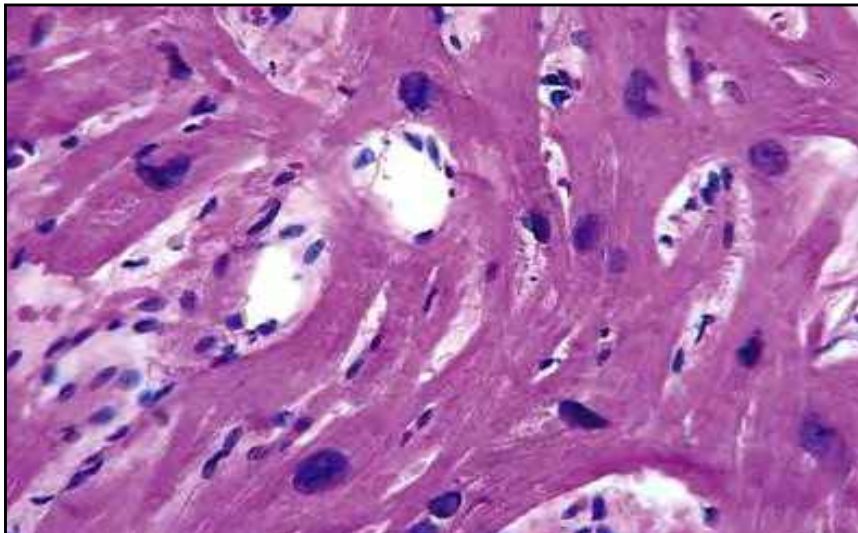
**Tipos:** septal asimétrica, concéntrica, apical, medio ventricular.



**Fig. 2.24 Miocardiopatía hipertrófica** (slideshare).

Las piezas quirúrgicas obtenidas en el momento de la miectomía deberán ser estudiadas histopatológicamente mediante una evaluación sistemática de endocardio, miocardio, intersticio y vasos intramurales.

**Histopatología:** hipertrofia y desorganización de los cardiomiocitos, núcleos bizarros y aumento de la matriz conectiva. A ello se agregan anomalías de las pequeñas arterias coronarias intramurales.



**Fig. 2.25 Miocardiopatía hipertrófica** (MCH) (Patología).

**5. Miocardiopatía dilatada (MCD):** presenta dilatación progresiva del corazón y una disfunción contráctil sistólica. Cursa con cardiomegalia e insuficiencia cardíaca.

**Etiología:** factores genéticos y familiares, miocarditis viral, anomalías inmunes, embarazo.,

**Histopatología:** se ven cardiomiocitos hipertróficos y necróticos, sustituidos por fibrosis. Aunque la ausencia de células inflamatorias se utiliza como criterio para diferenciar la CMD de la miocarditis, en algunos casos se detectan LT y células endoteliales activadas, sugiriendo la posible contribución de un proceso inflamatorio crónico (Fig. 2.26).

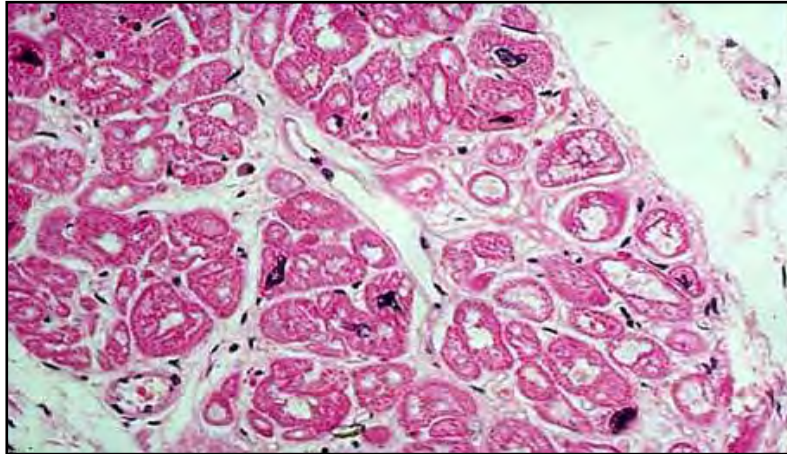


Fig. 2.26 Miocardiopatía dilatada (MCD) (UniNet).

**6. Miocardiopatía restrictiva:** trastorno de la distensibilidad ventricular que deteriora el llenado ventricular durante la diástole.

**Etiología:** idiopáticas, infiltrantes (amiloidosis, sarcoidosis, Gaucher, hemocromatosis), miocarditis, fibrosis endomiocárdica. (Fig. 2.27).

**Histopatología:** *biopsia endomiocárdica:* necesaria para un diagnóstico diferencial con pericarditis constrictiva.

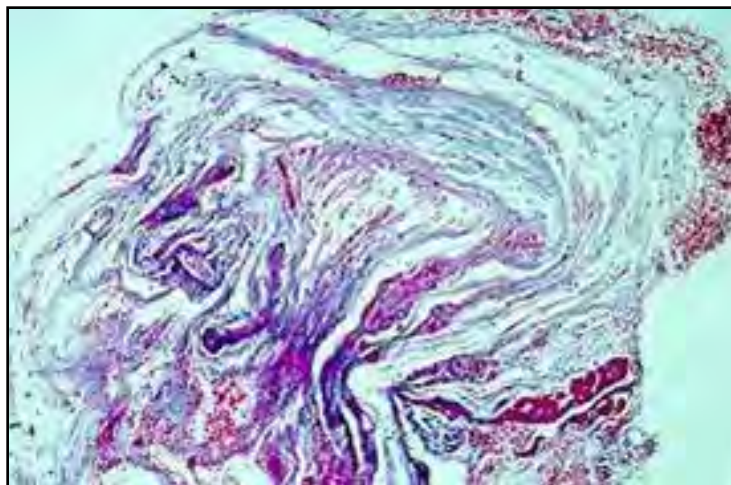


Fig. 2.27 Miocardiopatía restrictiva (MCR) (UniNet).

## Referencias

- Cónsole GM, Vidal AS. Atlas de Histología. Ed. Journal, Bs. As. Argentina, 2016.
- Gartner LP Histología básica. Ed. Elsevier.
- Robbins. Patología humana. Ed. Elsevier.
- Ross- Pawlina. Histología. Texto y Atlas. Ed. Panamericana.
- Sobotta-Welsch. Histología. Ed. Panamericana.
- Sternberg SS. Histology for Pathologists. Ed. Raven Press.
- Stevens A y Lowe J. Texto y Atlas de Histología. Ed. Mosby.

#### 1. CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS ACIANÓTICAS:

Las *cardiopatías congénitas (CC)* constituyen *anomalías embriológicas estructurales del corazón y grandes vasos* con alta repercusión sistémica.

**Etiología:** se señalan *factores ambientales (2%), alteraciones genéticas (8%) y causas multifactoriales* con el más alto porcentaje (80%) (**cuadro 3.1**).

#### ETIOLOGÍA DE LAS CC

##### Factores ambientales (2%)

- Infecciones maternas: rubéola, parotiditis, CMV.
- Drogas: talidomida, difenilhidantoína, cocaína.
- Deficiencia de vitamina B, ácido fólico, litio.
- Enfermedades maternas: diabetes, lupus.
- Radiaciones.
- Alcohol, tabaco.

##### Alteraciones genéticas (8%)

- Trisomía 13-15-21.
- Síndrome de Turner.
- Síndrome de Marfan.
- Miocardiopatía hipertrófica familiar.

##### Multifactorial (80%)

**Cuadro 3.1** Etiología de las principales CC (CMV: citomegalovirus).

### Clasificación de las cardiopatías congénitas (CC) (cuadro 3.2):

<p><b>1. CC NO CIANÓTICAS (70%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>. Comunicación interauricular (CIA) (7-10%)</li><li>. Comunicación interventricular (CIV) (25-30%)</li><li>. Síndrome de Eisenmenger (SE)</li><li>. Ductus o conducto arterioso persistente (CAP) (20%)</li><li>. Estenosis aórtica (EA) (5-7%)</li><li>. Estenosis pulmonar (EP) (8%)</li><li>. Coartación aórtica (CoA) (6-8%)</li><li>. Canal aurículoventricular persistente (CAVP) (4%)</li></ul> <p><b>2. CC CIANÓTICAS (30%)</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>. Tetralogía de Fallot (TF) (7-10%)</li><li>. Trasposición de grandes vasos (TGV) (5-9%)</li><li>. Atresia tricuspídea (AT) (2%)</li><li>. Atresia pulmonar (AP) (2%)</li><li>. Anomalia de Ebstein (AEbs) (0.5%)</li><li>. Drenaje venoso pulmonar anómalo (DVPA) (2%)</li><li>. Tronco arterial común (TAC) (2%)</li><li>. Ventrículo izquierdo hipoplásico (VIH) (1%)</li><li>. Ventrículo único (VU) (&lt; 1%)</li></ul>
--

Cuadro 3.2 Clasificación de las principales CC (www.bdigital.unal.edu.co).

El abordaje de las CC comprende:

1. Historia clínica del paciente y materna.
2. Árbol genealógico.
3. Exploración física.
4. Estudios complementarios: Rx de tórax, ECG, ecocardiograma.
5. Cariotipo, pruebas moleculares.

**Incidencia** es 8-10 de 1.000 recién nacidos (RN).

**Frecuencia** es 1%.

Requieren *tratamiento especializado*: 5 de 1.000; necesitan cirugía: 3 de 1.000 y la mortalidad asciende al 15%. Un 80% llega a la juventud, 20% son complejas y requieren cateterismo o cirugía. Un 40% necesita tratamiento con especialistas.

#### CC complejas:

**A. Nivel atrial:** *situs solitus*, *situs inversus*, *situs* isomérico derecho e izquierdo.

**B. Nivel aurículo-ventricular (AV):** tipos (concordante, discordante, ambigua, doble entrada, ausencia de conexión) y modo de conexión (perforado, imperforado, cabalgante, común).

**C. Nivel ventrículo-arterial:** tipos (concordante, discordante, doble salida, única salida) y modo de conexión (perforado, imperforado, cabalgante).

**D. Lesiones asociadas:** estenosis, hipoplasia, atresia, interrupción, comunicación, conexiones venosas.

**E. Particularidades adicionales:** posición del corazón dentro del tórax, origen y distribución de las coronarias y del sistema de conducción.

#### 1. Cortocircuitos:

##### A. Izquierda-derecha:

- *Pretricuspídeos*: sin cianosis, hiperfljo pulmonar, sobrecarga de volumen de VD.

- Drenaje venoso pulmonar anómalo parcial (DVPAP).
- Comunicación interauricular (CIA).
- Postricuspídeos: sin cianosis, hiperfljo pulmonar, sobrecarga de volumen en VI.
- Canal aurículo ventricular persistente (CAVP).
- Comunicación interventricular (CIV).
- Conducto arterioso persistente (CAP).

**B. Derecha-izquierda (obstáculo): cianosis**, isquemia pulmonar, circulación pulmonar *ductus* dependiente, crisis hipoxémicas (TF)

- Atresia tricuspídea (AT).
- Atresia pulmonar (AP) (con o sin CIV).
- Tetralogía de Fallot (TF).

**C. Bidireccionales (mezcla): cianosis**, hiperfljo pulmonar, circulación pulmonar o sistémica *ductus* dependiente, hipertensión arterial pulmonar precoz.

- Drenaje venoso pulmonar anómalo total (DVPAT).
- Trasposición de grandes vasos (TGV).
- Ventriculo derecho de doble salida (VDDS).
- Aurícula única (AU).
- Ventriculo único (VU).
- Tronco arterial común (TAC).
- Ventriculo izquierdo hipoplásico (VIH).

**2. Sin cortocircuitos:**

- **Lesiones del corazón izquierdo:** estenosis venas pulmonares, estenosis/insuficiencia mitral, estenosis aórtica (subvalvular, valvular, supravalvular), coartación de aorta (CoA).
- **Lesiones del corazón derecho:** anomalía de Ebstein, estenosis pulmonar (subvalvular, valvular, supravalvular).
- **Miocardiopatías:** dilatada, hipertrófica, restrictiva.

En la **figura 3.1** se presentan ejemplos de CC según la **fiopatología**, considerando la presencia o ausencia de **cianosis**, **fljo pulmonar** y **trofismo ventricular**.

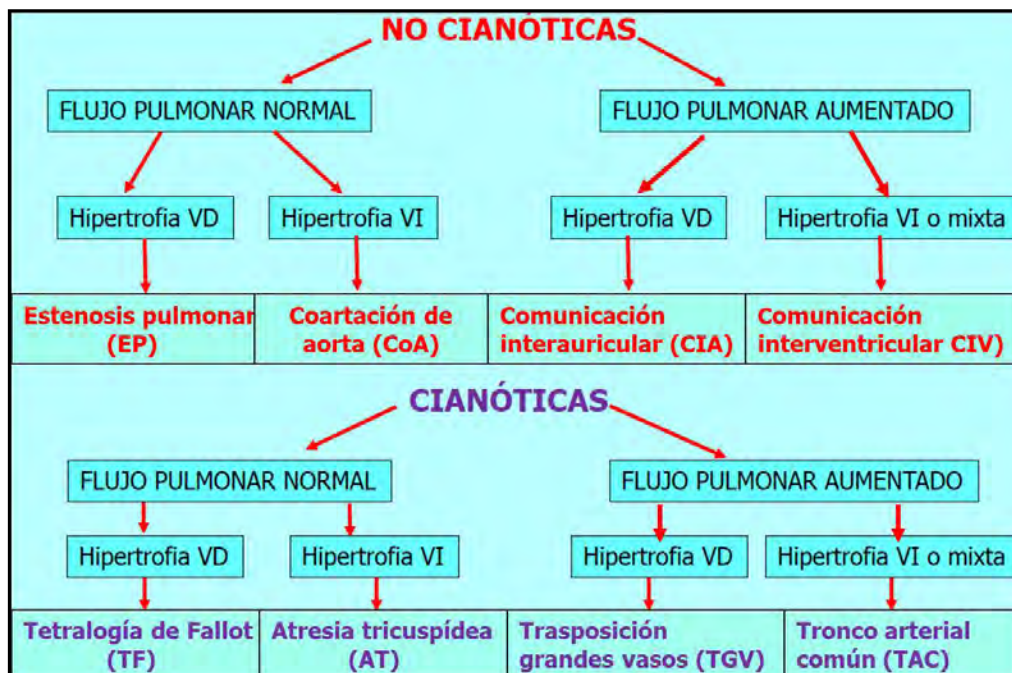


Fig. 3.1 Clasificación fiopatológica de algunas CC (www.bdigital.unal.edu.co).

### 1. Comunicación Interauricular (CIA)

La *comunicación interauricular (CIA)* muestra un *defecto del tabique interauricular* que comunica las dos aurículas permitiendo el flujo de sangre entre ambas (Fig. 3.2).

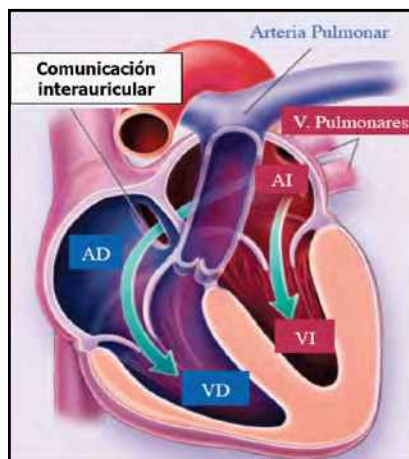


Fig. 3.2 Comunicación interauricular (CIA) (Plata Izquierdo B: campus.usal.es).

Presenta una frecuencia del 7-10% y la relación es a favor del sexo femenino (2:1). Tiene un *cortocircuito de izquierda a derecha*. La CIA puede ser *alta o baja*, según la altura del defecto en el tabique interauricular. El **80%** del agujero oval se cierra luego del parto con incremento de la presión sanguínea en el lado izquierdo. Un **20%** puede quedar abierto con un *cortocircuito de izquierda a derecha* que determina *aumento de la presión en el lado derecho* y provoca *dilatación de las cavidades derechas*. En adultos se presentan arritmias e hipertensión pulmonar con inversión del cortocircuito. Puede aparecer **síndrome de Eisenmenger** que muestra **CIA más hipertensión pulmonar**.

El cortocircuito depende de varios factores: tamaño del defecto, resistencia pulmonar/sistémica y capacidad de distensión del VD.

#### Clasificación (Fig. 3.3):

1. **CIA medioseptal: ostium secundum (OS)** (orificio 2) o foramen oval (70%).
2. **CIA del seno coronario** (posteroinferior) (CS) (2%).
3. **CIA del seno venoso:** desembocadura de una cava (5-10%).
4. **CIA septal inferior: ostium primum (OP)** (orificio 1) (20%).
5. **Aurícula única** (sin tabique interauricular completo) (rara).

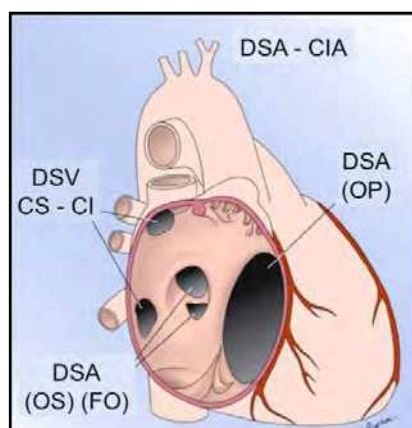


Fig. 3.3 tipos de CIA (B. Plata Izquierdo). CIA: 1. DSA: defecto septal auricular (OP: *ostium primum*). 2. DSV: defecto septal venoso; CS: cava superior, CI: cava inferior. 3. DSA: Defecto septal auricular: *ostium secundum*; FO: *foramen oval* (Plata Izquierdo B.).

**Fisiopatología (Fig. 3.4):** hay un cortocircuito de izquierda a derecha con sobrecarga de volumen en las cavidades derechas y aumenta el flujo pulmonar, con dilatación del tronco y de las ramas de la arteria pulmonar. Estenosis relativa de la válvula pulmonar.

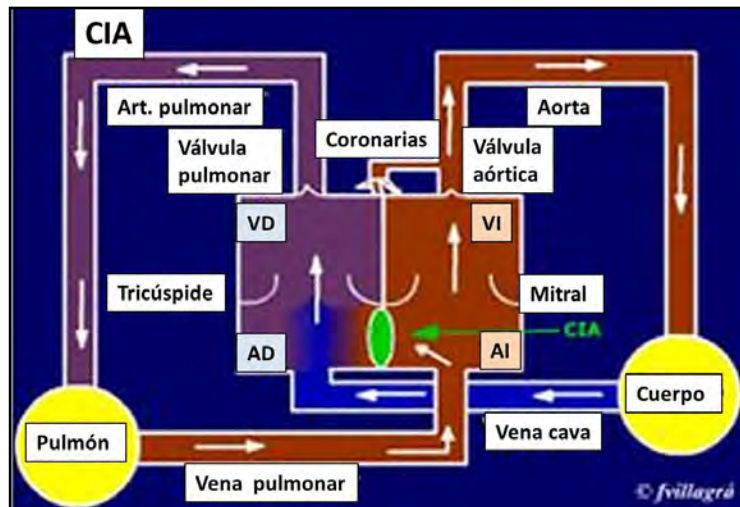


Fig. 3.4 Fisiopatología de CIA (Villagrà F).

#### Clínica:

La mayor parte de los pacientes son asintomáticos. Los lactantes con CIA severa presentan *hipodesarrollo, disnea, bronquitis repetidas e insuficiencia cardíaca*.

1. *Soplo sistólico eyectivo (borde esternal izquierdo) por estenosis relativa de la válvula pulmonar y segundo ruido cardíaco desdoblado permanente por sobrecarga en VD y cierre tardío del componente pulmonar.*

2. *En CIA severa se detecta un soplo protomesodiastólico (borde esternal izquierdo bajo) por estenosis relativa de la válvula tricúspide con hiperflujo.*

La CIA asociada a estenosis mitral se designa como **síndrome de Lutembacher**.

#### Diagnóstico:

**ECG:** normal o con eje a la derecha, *hipertrofi de AD, ritmo sinusal, ondas P altas, crecimiento del VD por sobrecarga diastólica y bloqueo incompleto de rama derecha.*

**Rx de tórax:** *cardiomegalia, cavidades derechas dilatadas, arteria pulmonar dilatada, hiperflujo pulmonar (Fig. 3.5).*

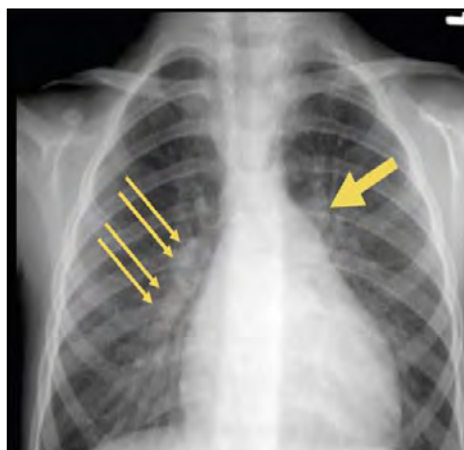


Fig. 3.5 Rx de tórax de CIA. Flechas finas: hipervascularización por hiperflujo pulmonar; flecha gruesa: arco pulmonar dilatado (B. Plata Izquierdo).



**Ecocardiograma:** mide grado del defecto y repercusión hemodinámica: dirección del cortocircuito, grado de dilatación de cavidades derechas, movimiento septal y presión pulmonar (Fig. 3.6).

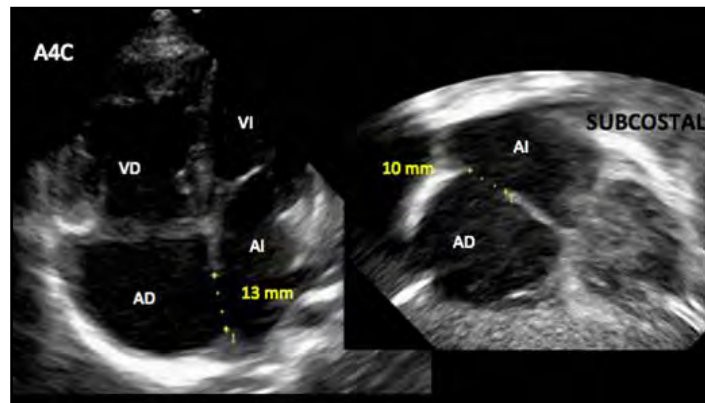


Fig. 3.6 Ecocardiograma de CIA de 13 mm (B. Plata Izquierdo).

**Evolución clínica:**

1. Asintomática.
2. Cortocircuito izquierda a derecha o su inversión.
3. Infecciones respiratorias.
4. Arritmias auriculares.
5. Hipertensión pulmonar.
6. Insuficiencia cardíaca a los 30-40 años.

**Tratamiento:**

**A.** Puede haber cierre espontáneo de la CIA antes de los 18 meses.

**B. Cirugía.** Edad de cierre: 3 a 5 años. Tienen indicación de cierre cuando el flujo pulmonar/flujo sistémico es mayor de 0.5 a 2 veces. Si el cierre se hace antes de los 25 años la supervivencia es similar a la de la población general.

**C. Dispositivo percutáneo** (Amplatzer) a través de un catéter. Su cierre es seguro y eficaz. La tasa de compromiso hemodinámico es muy baja (Fig. 3.7).

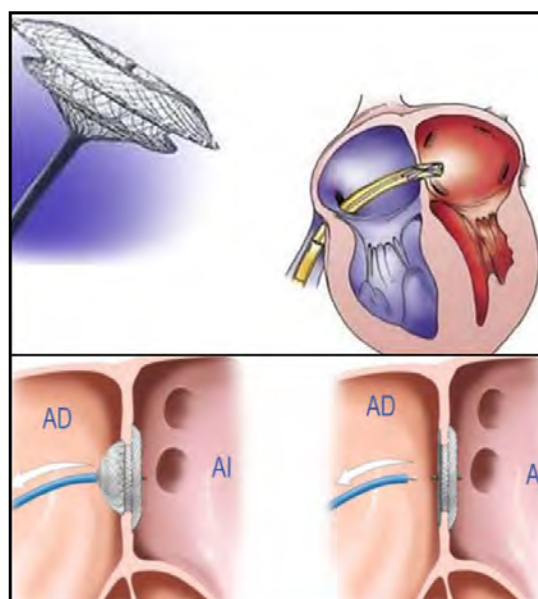


Fig. 3.7 Dispositivo percutáneo para el tratamiento de la CIA (B. Plata Izquierdo).

## 2. Comunicación Interventricular (CIV)

La *comunicación interventricular (CIV)* es la *cardiopatía congénita más común en niños (25-30%)*. Se produce un *defecto de cierre en el tabique interventricular*. Esto tiene una explicación embriológica ya que para formar el tabique interventricular deben unirse *tres esbozos del tabique membranoso y uno del tabique muscular (fig. 3.8)*.

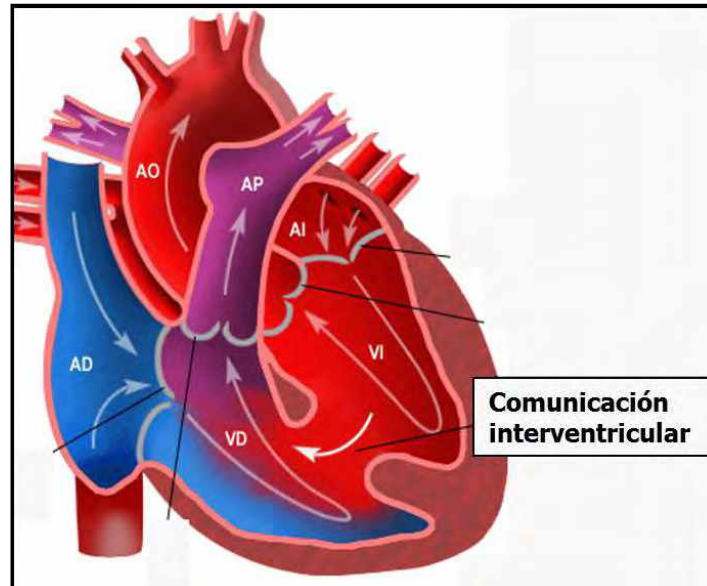


Fig. 3.8 Comunicación interventricular (CIV) (Stanfordchildren´s.org).

### Clasificación (fig. 3.9):

1. CIV **perimembranosa** (80%). Se complica con aneurismas dando insuficiencia aórtica.
2. CIV **del septo de salida** (anterosuperior) (5-8%). Suele tener un cierre espontáneo.
3. CIV **muscular** (central o apical) (5-20%). Tiene un frecuente cierre espontáneo.
4. CIV **del septo de entrada** (canal AV) (< 5%). Se asocia a síndrome de Down.

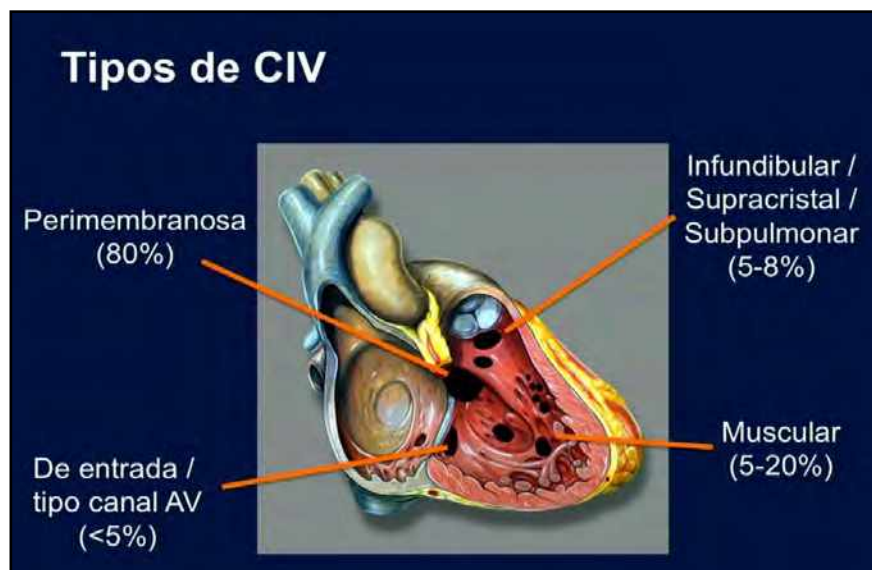


Fig. 3.9 Tipos de CIV (Texas Children´s Hospital).

**Fisiopatología:** en la CIV se produce un *cortocircuito de izquierda a derecha* que determina *hiperfljo pulmonar, hipertensión sistólica en la arteria pulmonar y sobrecarga de volumen en VI* (Fig. 3.10).

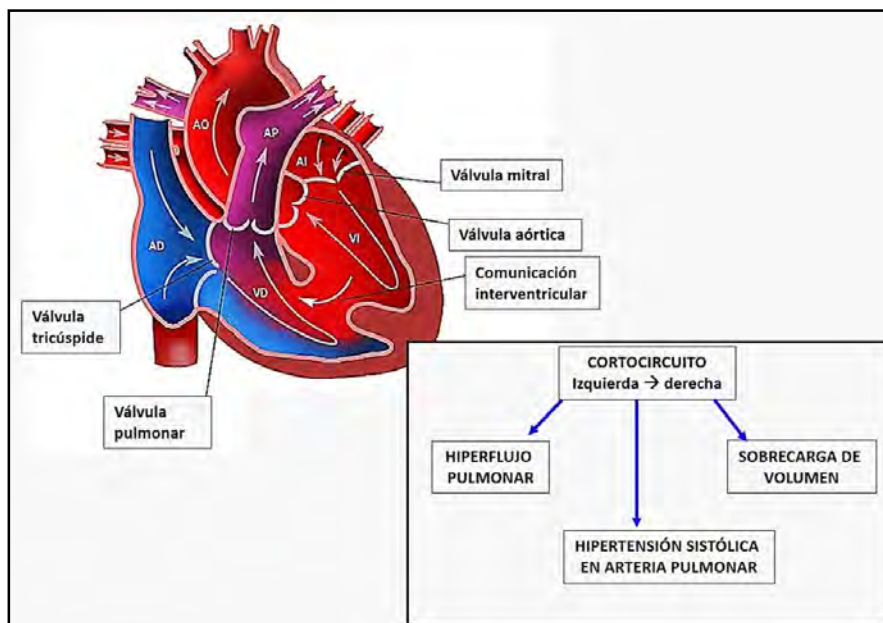


Fig. 3.10 Fisiopatología de la CIV (Pérez Rojas N).

**Clínica:**

**CIV pequeña con ligero cortocircuito:**

Presenta leve sobrecarga ventricular con *soplo holosistólico*. Se produce por cierre espontáneo en un 35%. Suele cursar asintomática con desarrollo corporal normal.

**CIV de tamaño medio y cortocircuito mediano:**

Muestra ligera resistencia al flujo sanguíneo. Si baja la resistencia pulmonar hay *gran cortocircuito de izquierda a derecha con aumento del retorno pulmonar y dilatación de las cavidades izquierdas*. Se detecta un *soplo holosistólico* en el 3°-4° espacio intercostal izq., con frémito. Puede presentar *insuficiencia cardíaca, fatiga y sudoración, retraso del crecimiento e infecciones respiratorias*.

**CIV de tamaño grande y cortocircuito severo:**

Presenta un *soplo diastólico de llenado mitral* con un 2° ruido único. Hay *taquipnea y disnea*. Puede aparecer *cianosis progresiva y edema pulmonar* que lleva a *enfermedad vascular pulmonar*. Se registra disminución del gasto sistémico y desarrolla una *insuficiencia cardíaca temprana*.

En el **cuadro 3.3** se presentan los grados de: cortocircuito, sobrecarga de volumen del VI, hipertensión pulmonar y soplo en la CIV.

CIV	Leve	Moderada	Severa
<b>Cortocircuito</b>	Reducido	Moderado	Severo
<b>Sobrecarga volumen VI</b>	No	Sí	Sí
<b>Hipertensión pulmonar</b>	No	Sí	Sí Eisenmenger
<b>Soplo</b>	Holosistólico	Según severidad	-----

Cuadro 3.3 Grados de los parámetros en CIV.

**Diagnóstico:**

ECG: hipertrofia VI o biventricular.

Rx de tórax: *cardiomegalia a expensas de cavidades izquierdas, pedículo vascular amplio e hiperfljo pulmonar (Fig. 3.11).*



Fig. 3.11 Rx de tórax de CIV (web).

Ecocardiograma: permite valorar el cortocircuito, la respuesta de las cámaras y el grado del flujo pulmonar (Fig. 3.12).



Fig. 3.12 Ecocardiograma de CIV (Cuenllas Alvarez G, 2014).

**CIV grande con presiones normales en las cavidades derechas**

- Clase I: eco-Doppler
- Clase IIa: Rx tórax y ECG
- Clase III: cateterismo cardíaco

**CIV grande con presiones anormales en las cavidades derechas**

- Clase I: eco-Doppler
- Clase IIa: Rx tórax y ECG
- Clase IIb: cuantificación del cortocircuito con isótopos
- Clase III: cateterismo cardíaco

**Subgrupo B1: presión del VD < presión del VI.**

- Clase I: eco-Doppler
- Clase IIa: Rx tórax
- Clase IIb: ECG, cuantificación del cortocircuito con isótopos
- Clase III: cateterismo cardíaco

Si edad > 4 años, se debe efectuar corrección quirúrgica

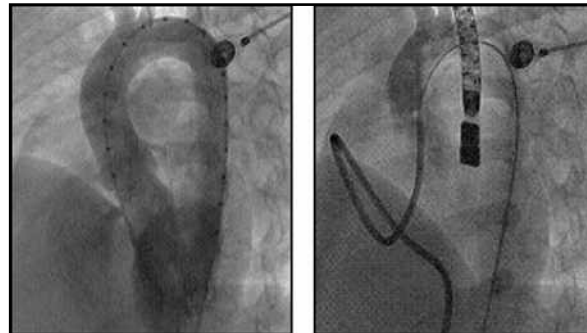
**Subgrupo B2: presión en el VD = presión en el VI**

- Clase I: eco-Doppler. Tratamiento médico. Cirugía correctora antes del año de edad
- Clase IIa: Rx tórax y ECG
- Clase IIb: cateterismo cardíaco. Pruebas farmacológicas de vasorreactividad pulmonar

**Tratamiento:**

**A. Medicamentoso:** digoxina, inhibidores de angiotensina, diuréticos, vasodilatadores.

**B. Cateterismo:** mide presiones pulmonares, cuantifica cortocircuito y determina la anatomía de la CIV (**Fig. 3.13**: CIV membranosa).



**Fig. 3.13** Cateterismo en la CIV membranosa (Pérez Rojas N).

En el **cuadro 3.4** se presentan indicaciones quirúrgicas en la CIV.

Indicaciones quirúrgicas en la CIV	
<b>CIV sintomáticas</b>	
Insuficiencia cardíaca y/o hipertensión pulmonar	Inicio de tratamiento médico
Ninguna respuesta al tratamiento	Cirugía correctora inmediata
Mala respuesta al tratamiento	Corrección dentro del primer año
<b>CIV asintomáticas u oligosintomáticas</b>	
Qp/Qs > 2, sin hipertensión pulmonar ni EPI	Cirugía correctora: 1-2 años
Qp/Qs > 2 con elevación significativa de RVP	La cirugía no debe ser demorada
Qp/Qs < 1,5	No existe indicación quirúrgica

**Cuadro 3.4** Indicaciones quirúrgicas de la CIV. EPI: estenosis pulmonar infundibular; RVP: resistencias vasculares periféricas. Qp: fljo pulmonar; Qs: fljo sistémico (Baño A y col.).

**C. Reparación quirúrgica temprana:**

Cierre del defecto con circulación extracorpórea en lactantes de menos de 6 meses, con insuficiencia congestiva no controlada e hipertensión pulmonar. Está indicada en la CIV membranosa con insuficiencia aórtica (**Fig. 3.14**).

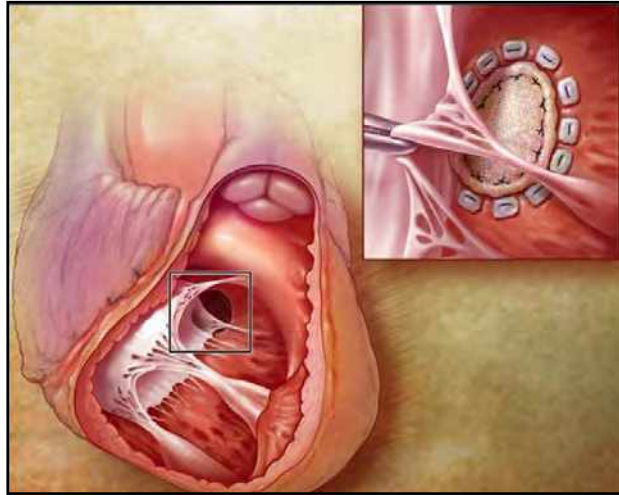


Fig. 3.14 Cierre de CIV con parche (Cuellas-Alvarez G.).

### 3. Síndrome de Eisenmenger (SE)

En 1897, el Dr. V. Eisenmenger detectó el primer caso. En 1958, Paul Wood definió al SE como: “una hipertensión pulmonar a nivel sistémico debida a resistencias vasculares pulmonares elevadas con un flujo bidireccional o reverso a través de un defecto septal”.

La hipertensión pulmonar se puede agrupar en:

- A. Síndrome de Eisenmenger (SE) (Fig. 3.15).
- B. Hipertensión arterial pulmonar asociada a cortocircuito sistémico-pulmonar.
- C. Hipertensión arterial pulmonar asociada a pequeños defectos septales.
- D. Hipertensión arterial pulmonar postoperatoria.

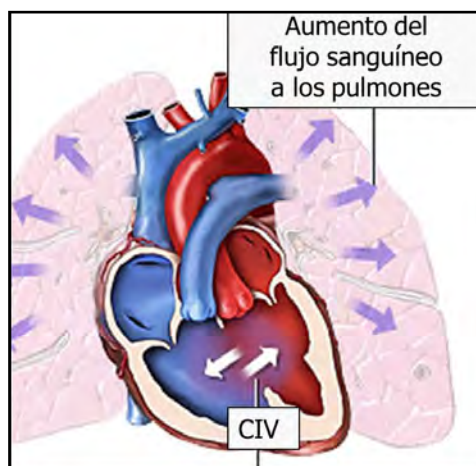


Fig. 3.15 Síndrome de Eisenmenger (SE) (MedlinePlus).

**Fisiopatología:** el SE muestra un cortocircuito de izquierda a derecha con flujo pulmonar aumentado que provoca una disfunción endotelial que incrementa la resistencia vascular pulmonar con inversión del cortocircuito.

Las alteraciones histopatológicas siguen 3 estadios:

- A. Hipertrofi de la media.

**B. Neomuscularización arterial.**

**C. Fibrosis de la íntima con disminución de la luz vascular.**

En la remodelación vascular participan las células endoteliales, los miocitos lisos de la media y los fibroblastos de la adventicia. Se produce hipertrofia de la media y proliferación de la íntima. La vasoconstricción, la trombosis y la remodelación vascular anormal condicionan la obstrucción de los vasos pulmonares con incremento de la resistencia vascular y de la presión arterial pulmonar. Esto provoca aumento de la postcarga ventricular derecha y conduce a la falla ventricular (Fig. 3.16).

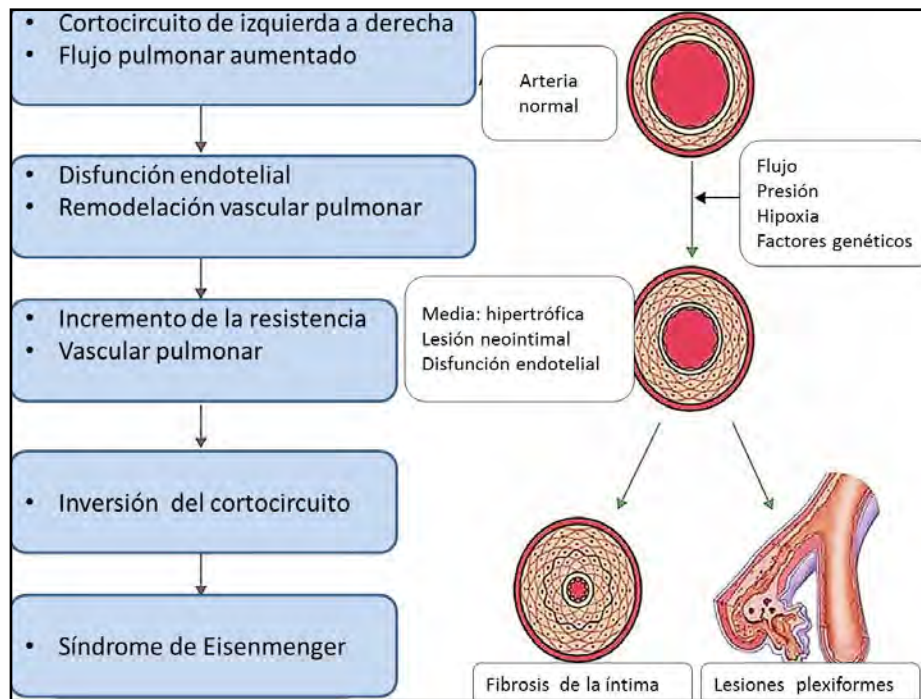


Fig. 3.16 Fisiopatología del SE (Calderón Colmenero J t col., modificado).

Las proteínas morfogenéticas óseas (BMP) regulan el crecimiento, proliferación y apoptosis con evidencia del descenso en la expresión del receptor 2 de la BMP que facilitarí la hipertensión arterial pulmonar. Otros receptores TGF $\beta$  estimularían la proliferación de los miocitos lisos de las arteriolas pulmonares. El desequilibrio BMP/ TGF $\beta$  provocaría efectos proliferativos y antiapoptósicos. Además, el endotelio sufre inflamación que desencadena trombosis.

**Clínica:** presenta *disnea, cianosis* y progresa a la *insuficiencia cardíaca derecha*.

**Auscultación:** *ausencia de soplo de CIV, segundo ruido reforzado, soplo sistólico expulsivo y soplos de insuficiencia pulmonar.*

**Diagnóstico:**

**ECG:** *hay crecimiento de AD y VD. Identifica grados de hipertrofia y ritmo.*

**Rx de tórax:** se observa *aumento de AD, VD y arteria pulmonar*. Permite estudiar los campos pulmonares y el tamaño cardíaco.

**Ecocardiograma:** es el principal estudio no invasivo para definir el tipo de CC y clarifica función ventricular, competencia valvular y otros aspectos hemodinámicos.

**Cateterismo:** mide presiones pulmonares, resistencia vascular pulmonar y respuesta a vasodilatadores.

**Angiografía:** define la gravedad de la hipertensión arterial pulmonar secundaria a CC y la operabilidad.

**Tratamiento:**

Se basa más en la experiencia clínica que en estudios especializados.

**Factores de riesgo en pacientes pediátricos:** falla de VD, progresión de los síntomas, factor natriurético elevado, dilatación severa y disfunción del VD, presión pulmonar media y sistémica elevadas y aumento de la resistencia vascular pulmonar.

**A. Farmacológico** (terapias vasodilatadoras):

- a. Antagonistas de la endotelina (Bosentán).
- b. Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (Sildenafil) y prostanoides (Epoprostenol).
- c. Trombosis: anticoagulantes.
- d. Oxígeno.

**B. Quirúrgico:**

- **Cirugía de Mustard:** la redirección del flujo reduce la hipoxia en pacientes con hipertensión pulmonar secundaria a CC.
- **Fístula sistémico-pulmonar tipo Potts:** anastomosis entre rama pulmonar izquierda y aorta descendente.

#### 4. Conducto arterioso persistente (CAP) o ductus

En las primeras semanas de vida el *conducto arterioso (ductus)* conecta la *aorta descendente* con la *arteria pulmonar* y permite que la sangre oxigenada vuelva a circular por los pulmones. Su presencia es vital en la vida fetal para desviar la sangre del tronco pulmonar a la aorta. Al nacimiento, el proceso de cierre se realiza en dos etapas: en la *etapa inicial* (12-15 hs de vida) se produce *contracción y migración del músculo liso y oclusión de la luz por protrusión de la íntima con necrosis*. En la *segunda etapa* (2-3 semanas) hay *proliferación del tejido conectivo* (íntima y media), con *atrofi de los miocitos, formación de fibras musculares espirales y fibrosis terminal*. Se cierra en un 80% a los 20-30 días y forma el **ligamento arterial** (Fig. 3.17).

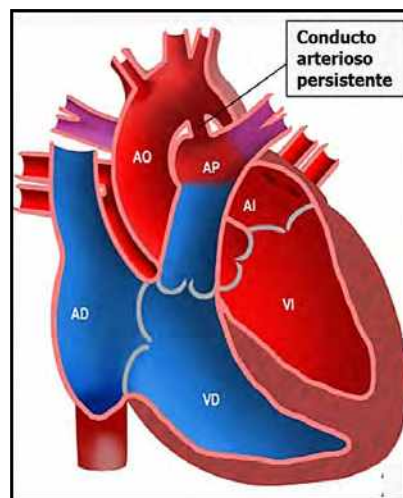


Fig. 3.17 Conducto arterioso persistente (CAP) (Stanford Children's Health).

El *conducto arterioso persistente (CAP)* (20%) une la *porción distal del arco aórtico* con la *región proximal de la arteria pulmonar izquierda*. Los factores que aumentan su incidencia son: pretérmino, síndrome de distrés respiratorio por falta de surfactante, sobrecarga venosa, asfíxia perinatal, síndromes congénitos (rubéola), altitud, trisomías 21, 18 y 13.

**Clasificación:**

**1. Silentes:** *no presentan soplo* ni datos de hipertensión arterial pulmonar y son diagnosticados sólo por ecocardiografía.

**2. Pequeños:** con *soplo continuo audible*, insignificantes cambios hemodinámicos, sin sobrecarga en cavidades izquierdas, ni hipertensión arterial pulmonar.



**3. Moderados:** con *soplo continuo*, pulsos amplios, sobrecarga de volumen en cavidades izquierdas, hipertensión arterial pulmonar leve a moderada. Con o sin datos de insuficiencia cardíaca leve (compensada).

**4. Grandes:** con *soplo continuo*, pulsos amplios, sobrecarga importante de volumen en cavidades izquierdas, hipertensión arterial pulmonar moderada o severa, con datos clínicos de *insuficiencia cardíaca descompensada*.

**Fisiopatología:** las *prostaglandinas* (PGE2) y *prostaciclina* (PGI2) circulantes y locales, muy elevadas en el feto, inducen vasodilatación del ductus. Después del nacimiento, el brusco incremento en la *tensión arterial de oxígeno* inhibe los *canales del calcio* dependientes de potasio del músculo liso ductal, aumentando el calcio intracelular lo que condiciona la constricción del ductus.

Los niveles de PGE2 y PGI2 caen abruptamente. Las *fibras musculares* de la capa media se contraen, descendiendo el flujo sanguíneo luminal con isquemia de la pared interna, dando lugar al cierre definitivo del *ductus*.

El *ductus grande* baja la *resistencia vascular pulmonar* y se produce un *cortocircuito de izquierda a derecha* con *hiperfljo pulmonar* que determina *aumento de volumen y presión en AI y VI*. Se registra *aumento de la presión sistólica y descenso de la presión diastólica* (Fig. 3.18).

La *hipertensión pulmonar* progresa a una *enfermedad vascular pulmonar*. Cuando hay *inversión del cortocircuito* aparece el **síndrome de Eisenmenger** que se forma por **CIV más hipertensión pulmonar**.

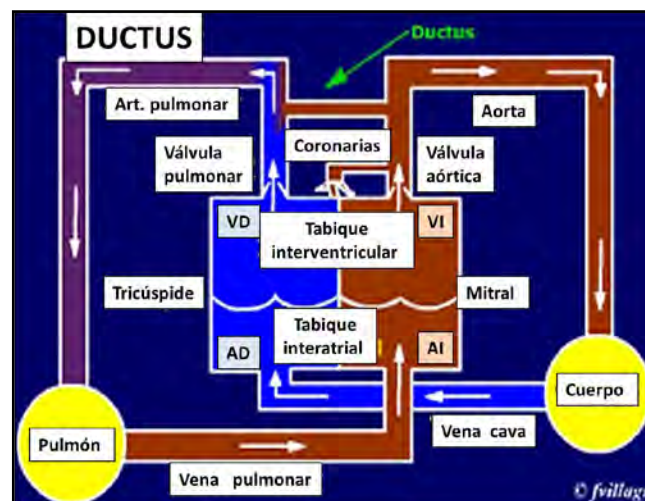


Fig. 3.18 Fisiopatología del CAP (ductus) (Villagrà F).

**Presión arterial pulmonar:** leve: 25-40 mm Hg, **moderada:** 41-55 mm Hg, **severa:** más de 55 mm Hg.  
Clínica:

**Ductus pequeño** (menos de 1,5 mm): sufre un cierre espontáneo y, por lo general, es asintomático o **silente** y se diagnostica por ecografía. Puede detectarse un *soplo sistólico eyectivo* en foco pulmonar o región infraclavicular izquierda.

**Ductus moderado** (2 a 3,5 mm): hay *congestión venosa pulmonar* con *disnea de esfuerzo* (sobrecarga de cavidades izquierdas), *infecciones respiratorias recurrentes* e *hipodesarrollo corporal*. Se ausculta *soplo sistodiastólico continuo* (en máquina de vapor) en foco pulmonar o en región infraclavicular izquierda, con segundo ruido reforzado. *Hipertensión pulmonar* leve a moderada e *insuficiencia cardíaca leve*.

**Ductus grande** (más de 4 mm): cursa con *disnea*, *taquicardia de reposo*, *infecciones respiratorias recurrentes* y *desnutrición crónica*. A la auscultación se presenta hiperdinamia precordial (VI), *soplo sistólico eyectivo* (máquina de vapor) en foco pulmonar y *soplo diastólico* en foco mitral con *segundo ruido refor-*

zado. Hay pulsos amplios. La hipertensión arterial pulmonar es moderada o severa (presión: mayor de 25 mm Hg, ejercicio) y se registra insuficiencia cardíaca descompensada.

**Diagnóstico: Rx de tórax:** cardiomegalia con aumento del VI y AI, incremento del flujo pulmonar y dilatación del arco pulmonar y del botón aórtico (**Fig. 3.19**).

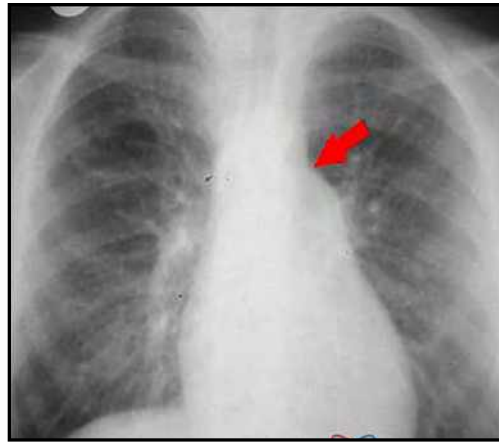


Fig. 3.19 Rx de tórax del CAP (web).

**ECG:** en ductus moderado hay onda P bifásica y signos de sobrecarga volumétrica de VI. En ductus grandes hay sobrecarga biventricular.

**Ecocardiograma:** registra morfología y diámetros del ductus, datos indirectos de sobrecarga y presión arterial pulmonar, grado de dilatación de AI/VI y repercusión hemodinámica (**Fig. 3.20**).

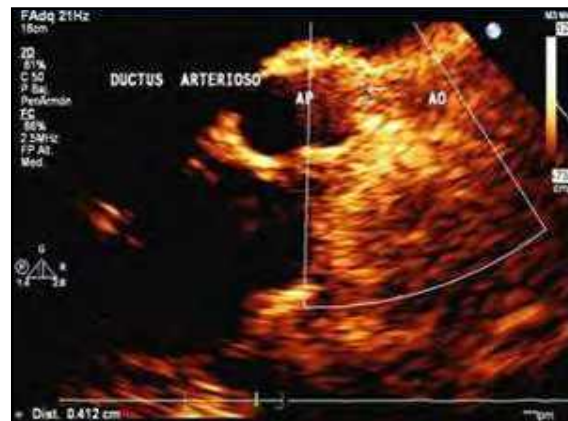


Fig. 3.20 Ecocardiograma del CAP (ductus) (Valdes Martín A).

En el cuadro 3.5 se ven los hallazgos ecográficos.

Hallazgos ecográficos	Pequeño	Moderado	Grande
Diámetro ductus	< 1.5 mm	1.5-2 mm	> 2 mm
AI/Ao	< 1.4	1.4-1.6	>1.6
Fracción acortamiento	> 40%	30-40%	< 30%

Cuadro 3.5. Hallazgos ecográficos en el CAP. AI: aurícula izquierda/Ao: raíz aórtica.

**Cateterismo:** permite el diagnóstico de la hipertensión arterial pulmonar, con prueba de reactividad vascular utilizando vasodilatadores (óxido nítrico).

**Angiografía pulmonar:** sirve para ver la morfología arterial-arteriolar y la resistencia vascular pulmonar y sistémica.

**Tratamiento:**

El **cuadro 3.6** muestra indicaciones para el cierre del ductus.

Indicaciones para la intervención de cierre del ductus:	
<b>Clase I</b>	<b>Hay acuerdo para el cierre:</b> a. Asintomáticos b. Con soplo continuo c. Asintomáticos con soplo sistólico
<b>Clase II</b>	<b>El cierre puede o no estar indicado:</b> Ductus silentes como hallazgo ecocardiográfico
<b>Clase III</b>	Hay acuerdo en que el cierre es inapropiado: Enfermedad vascular pulmonar irreversible

**Cuadro 3.6.** Indicaciones del cierre del ductus (Medrano C. y col.).

1. *Ductus permeable:* **prostaglandina 1 (PGE1)** e **indometacina** antes de los 7 días de vida (0.2 mg/Kg cada 12-24 hs vía naso-gástrica, 3 dosis: 90% de éxito). No se da indometacina si hay sangrado digestivo o daño renal.

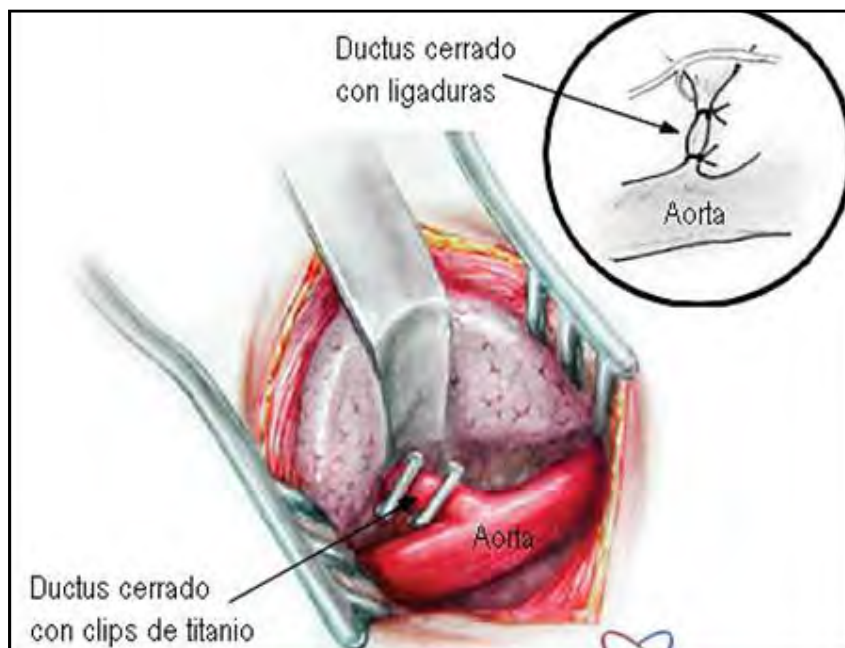
2. **Tratamiento de la insuficiencia cardíaca.**

3. **Cateterismo terapéutico** si hay repercusión hemodinámica

4. **Cierre percutáneo con catéter transeptal (Amplatzer) (90% de éxito) (cuadro 3.6).**

5. **Cirugía** (10% restante). Pacientes < 8 kg con insuficiencia cardíaca (**Fig. 3.21**)

6. **Profilaxis de infecciones: antibióticos.**



**Fig. 3.21** Tratamiento quirúrgico del ductus (Cardiocongenitas.com.ar).

## 5. Estenosis aórtica (EA)

La frecuencia es de 5-7% con predominio masculino (4:1).

La EA tiene un *desarrollo inadecuado de las valvas aórticas* que están *engrosadas y fusionadas con disminución del área de apertura valvular*. Hay *obstrucción al flujo de salida del VI* (Fig. 3.22).

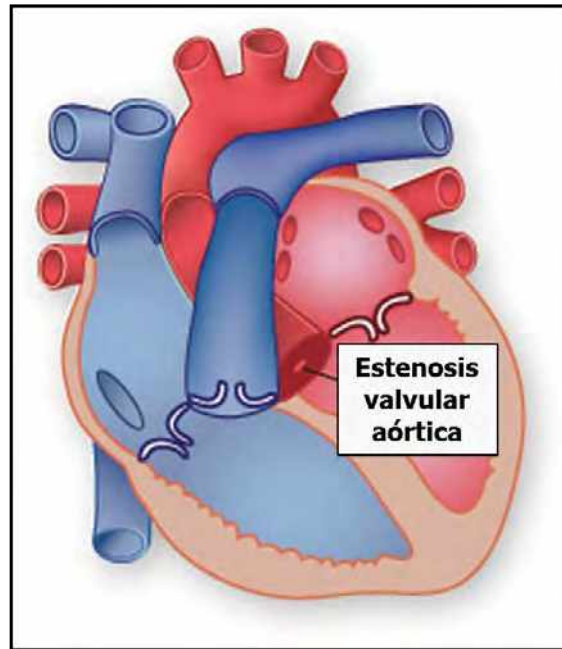


Fig. 3.22 Estenosis aórtica (EA) (Ecu Red).

En la mayoría de los casos se trata de una *válvula bicúspide* con velos desiguales, pero también puede ser *unicúspide* (Fig. 3.23).

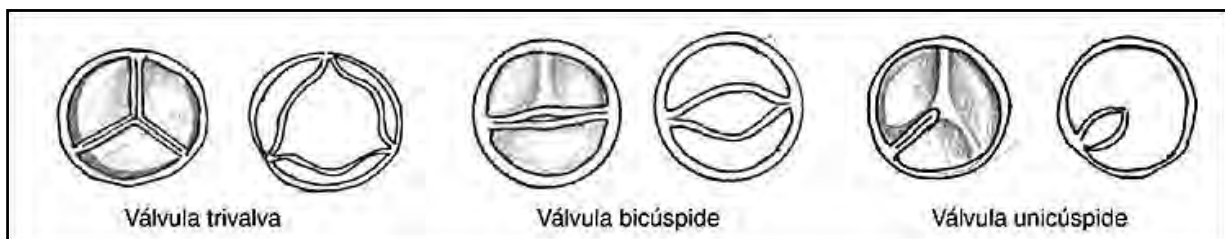


Fig. 3.23 Tipos de válvulas aórticas (García ML y col.).

### Clasificación:

- 1. Valvular:** válvula hipoplásica, displásica o anormal en número.
- 2. Subvalvular:** engrosamiento en el anillo (forma hereditaria). Las mutaciones en los genes NOTCH, que codifican proteínas receptoras transmembrana, causan lesiones en el desarrollo valvular (transmisión autosómica dominante).
- 3. Supravalvular.** Se detecta mutación del gen de la elastina y pueden estar alteradas las coronarias y las arterias pulmonares.

**Fisiopatología:** se presenta una *obstrucción del flujo de salida del VI* que determina un *aumento de presión sistólica con hipertrofi y disfunción del VI*. Además, el aumento del tiempo de eyección del VI lleva a un *incremento en el consumo de O<sub>2</sub> miocárdico* que produce *isquemia y fallo del VI*.

La isquemia aumenta con el aumento de presión diastólica del VI y el descenso de la presión aórtica que contribuyen a descender el O<sub>2</sub> miocárdico (Fig. 3.24).

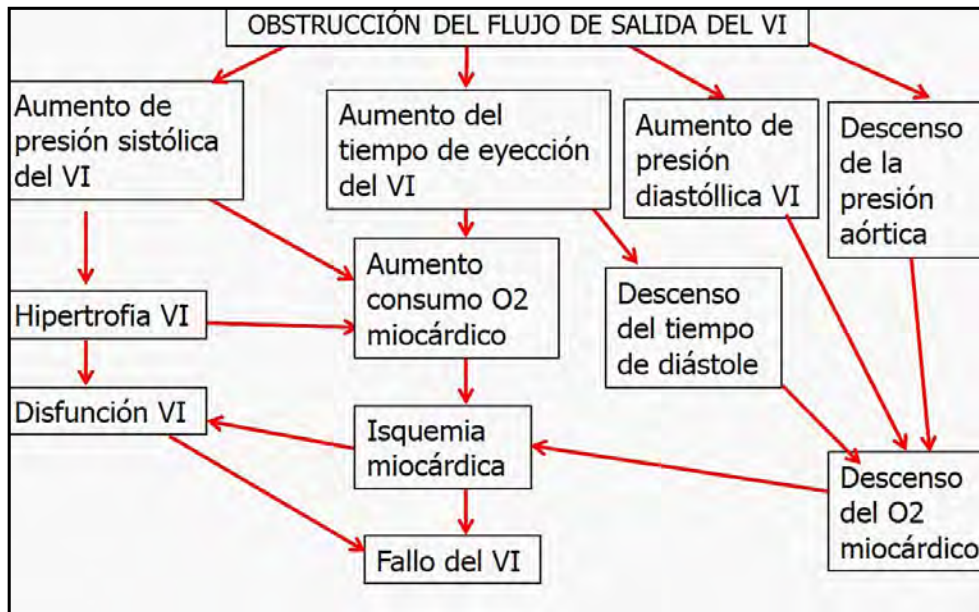


Fig. 3.24 Fisiopatología de la EA (Avilés A).

**Clínica:**

El paciente puede estar asintomático largo tiempo y en algunas ocasiones, se registra un *soplo sistólico*.

**EA del RN:** presenta *insuficiencia cardíaca congestiva* y *shock cardiogénico con pulsos débiles*. La presencia de un ductus permeable con un *cortocircuito de derecha a izquierda* constituye un mecanismo compensador.

**EA del RN/lactante:** *soplo sistólico eyectivo rudo* en borde paraesternal izquierdo que se irradia al cuello y función cardíaca conservada.

**EA del niño mayor:** puede presentar fatiga, angor y síncope ante esfuerzos. Hay click seguido de *soplo sistólico rudo con frémito*.

**Diagnóstico:**

**Rx de tórax:** *normal o hipertrofi de VI, dilatación postestenótica de la aorta, congestión venosa pulmonar* (Fig. 3.25).

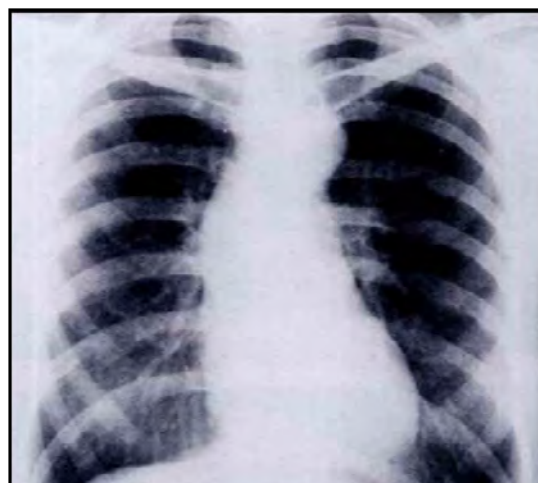


Fig. 3.25 Rx de tórax de la EA (web).

**ECG:** normal o hipertrofi de VI y trastornos de repolarización.

**Ecocardiograma:** valora la morfología valvular, su grado de severidad y la presencia de insuficiencia aórtica.

**Doppler:** mide presión transvalvular y estado hemodinámico.

- EA ligera: gradiente Mx < 40 mm Hg.

- EA moderada: gradiente Mx 40-70 mm Hg.

- EA severa: gradiente Mx > 70 mm Hg.

**Angiografía:** valora el grado y nivel de la estenosis (fig. 3.26).

**Cateterismo:** previo a la valvuloplastia.

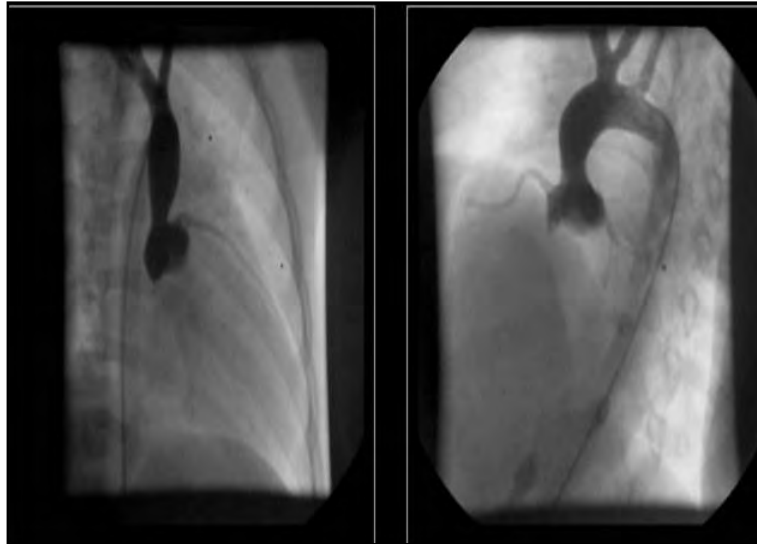


Fig. 3.26 Angiografía de la EA (slideshare).

**Tratamiento:**

- EA leves a moderadas: tratamiento conservador.

- EA del RN: mantener el *ductus abierto con PEG1* y regular *acidosis*. Cuando se presenta disfunción miocárdica se prescriben *inotrópicos* y si hay alto riesgo de endocarditis bacteriana se dan *antibióticos*. En los casos con hipertensión pulmonar se usa el óxido nítrico

- EA severas:

1. Valvuloplastia percutánea.

2. Valvulotomía quirúrgica (fig. 3.27): se agranda el anillo aórtico (balón) o se hace resección sub o supraaórtica.

3. Recambio valvular: valvuloplastia o valvulotomía.

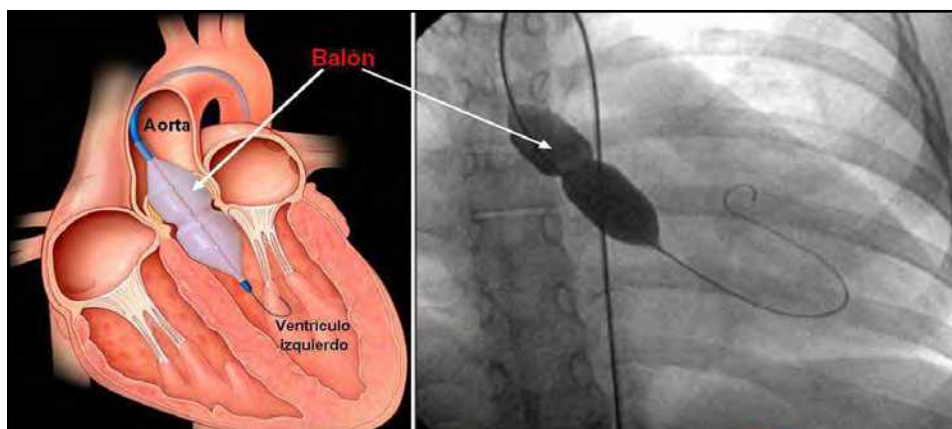


Fig. 3.27 Valvulotomía mediante balón (www.cardiocongenitas.com.ar).

## 6. Estenosis pulmonar (EP)

Presenta una frecuencia del 8%. La *estenosis pulmonar (EP)* se produce por fusión o ausencia de las comisuras y se origina en un desarrollo alterado del bulbo cardíaco. La EP determina *dilatación postesteno-tónica del tronco de la arteria pulmonar* con una *hipertrofi de VD, infundíbulo y AD* en la etapa inicial. En un 20% de los casos, la válvula es bicúspide y en un 10% presenta valvas muy gruesas, displásicas, formadas por tejido mixomatoso (fig. 3.28).

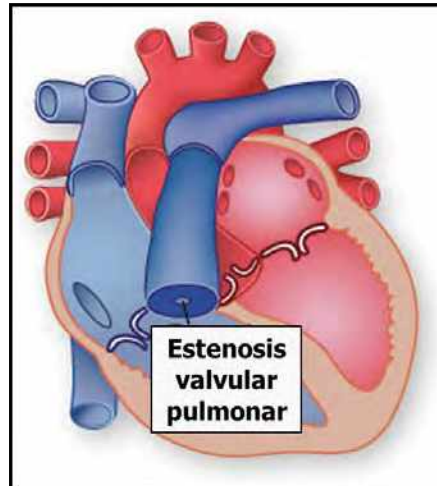


Fig. 3.28 Estenosis valvular pulmonar (EP) (FotoseImagenes.net).

**Clasificación:** se presentan 3 tipos (fig. 3.29).

- A. Estenosis supravalvular.
- B. Estenosis valvular.
- C. Estenosis subvalvular.

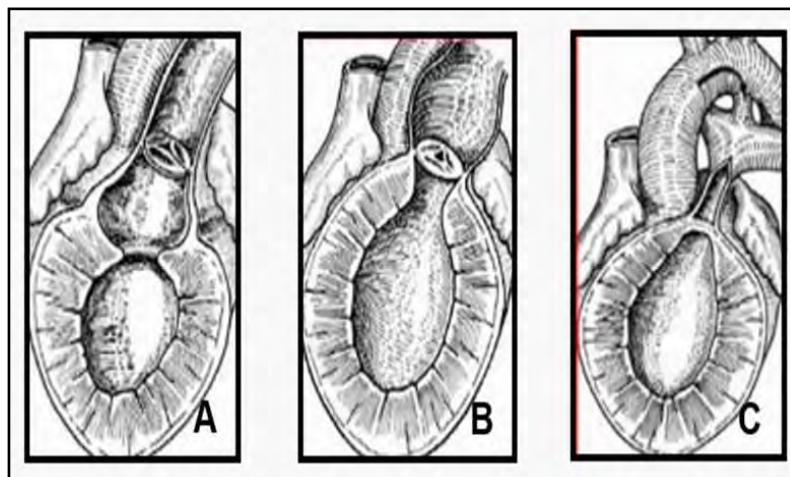


Fig. 3.29 Tipos de EP (slideshare).

**Fisiopatología:** la obstrucción de la válvula pulmonar determina un *mayor tiempo de vaciamiento del VD*, con *aumento concomitante de la presión sistólica y de la sobrecarga de volumen* en dicho ventrículo. Esto lleva a la *hipertrofi del VD* y a una *progresiva insuficiencia cardíaca derecha*. Se mantiene un gasto pulmonar normal. La menor distensibilidad ventricular y la menor resistencia al vaciamiento generan *hipotrofi del VD* (fig. 3.30).

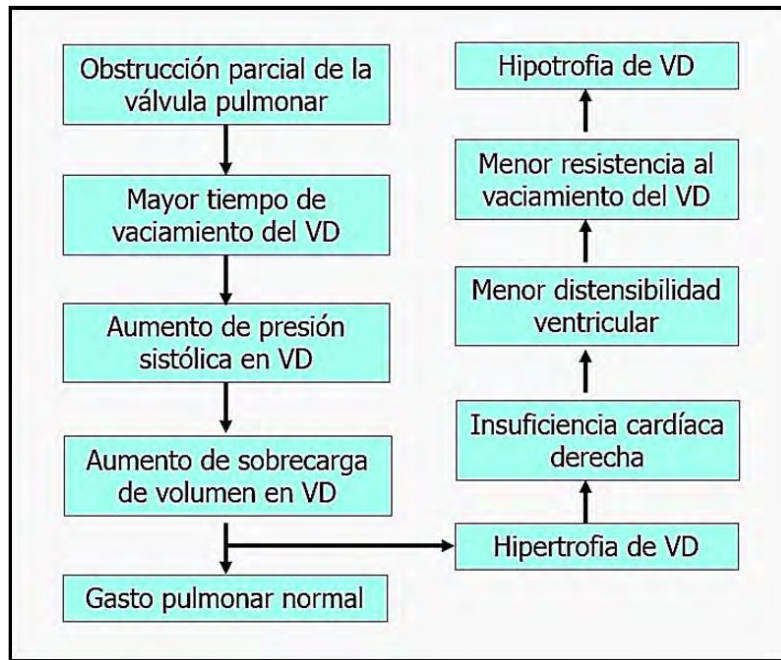


Fig. 3.30 Fisiopatología de la EP.

**Clínica:**

**EP ligera:** niños asintomáticos cuando la obstrucción es leve. Se ausculta *soplo sistólico rudo en foco pulmonar* precedido de click.

**EP moderada:** hay disnea al esfuerzo. Auscultación: *soplo sistólico intenso y segundo ruido disminuido* por restricción de la movilidad valvular.

**EP severa:** cursa con *hipertrofia de VD*. La forma severa del RN presenta cianosis, hipoxemia y acidosis.

**Diagnóstico:**

**ECG:** detecta *hipertrofia de VD* con sobrecarga sistólica y *crecimiento de AD*.

**Rx de tórax:** presenta *prominencia del tronco de la arteria pulmonar* por dilatación post-estenosis e *hipertrofia del VD* (Fig. 3.31).

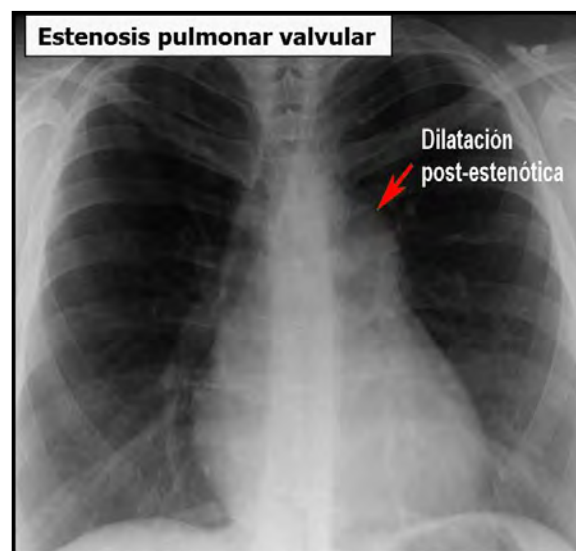


Fig. 3.31 Rx de tórax de la EP (CardioCongenitas).



**Ecocardiograma-Doppler:** estrechamiento del anillo valvular engrosado. Valora válvula, VD, arteria pulmonar y gradientes de presión con *fljo turbulento postestenótico*.

Si la EP es severa, el VD aparece hipoplásico con paredes hipertróficas, pudiendo progresar a atresia pulmonar (Fig. 3.32).

**EP ligera:** menos de 40 mm Hg.

**EP moderada:** 40-60 mm Hg.

**EP severa:** más de 60 mm Hg.

**Cateterismo:** solo cuando se indica valvuloplastia.



**Fig. 3.32** Ecocardiograma fetal Doppler color de EP: eje corto en la salida del VD, se observa el anillo pulmonar pequeño < 3mm de ancho (Hernández Herrera R. y col.).

**Tratamiento:**

1. **Profaxis de infecciones:** antibióticos.
2. **RN:** PEG1 para mantener ductus abierto y control de acidosis.
3. **Valvuloplastia con catéter balón:** con gradientes bajos y escasa lesión anatómica.
4. **Valvulotomía:** se hace liberación de las adherencias valvulares.
5. **Valvectomía:** se remueve la válvula y se ensancha el anillo con parche. Se hace cuando la válvula es muy displásica o tiene anillo hipoplásico.
6. **Reemplazo valvular con prótesis:** se recomienda en adultos. *Valvuloplastia pulmonar percutánea:* en niños mayores de 2 años, con gradientes por encima de 40-50 mmHg en mayores de 2 años. Está indicada a cualquier edad con gradientes por encima de 80 mmHg (Fig. 3.33).

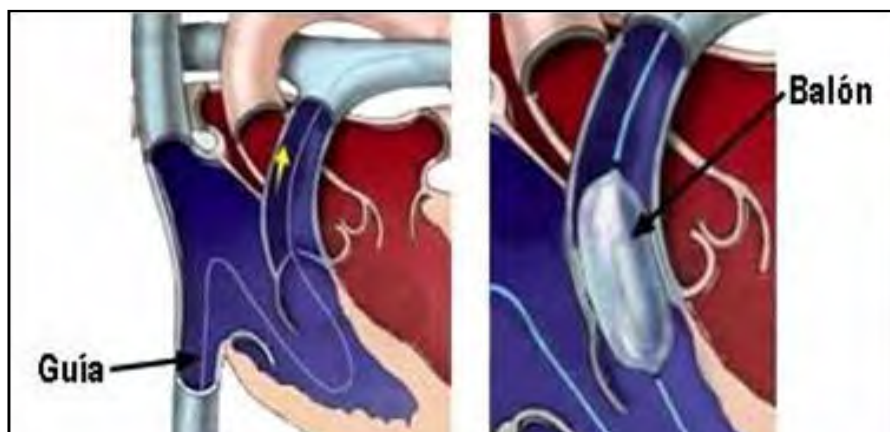


Fig. 3.33 Tratamiento de EP con balón (CardioCongenitas.com.ar)

### 7. Coartación de Aorta (CoA)

Presenta una frecuencia del 6-8%. La *coartación de aorta (CoA)* muestra *constricción de la luz aórtica* localizada por lo general en la *unión del cayado con aorta descendente*. Predomina en el sexo femenino (2:1). Puede estar asociada con un síndrome de Turner. Un 70% de los casos presentan *válvula aórtica bicúspide* (Fig. 3.34).

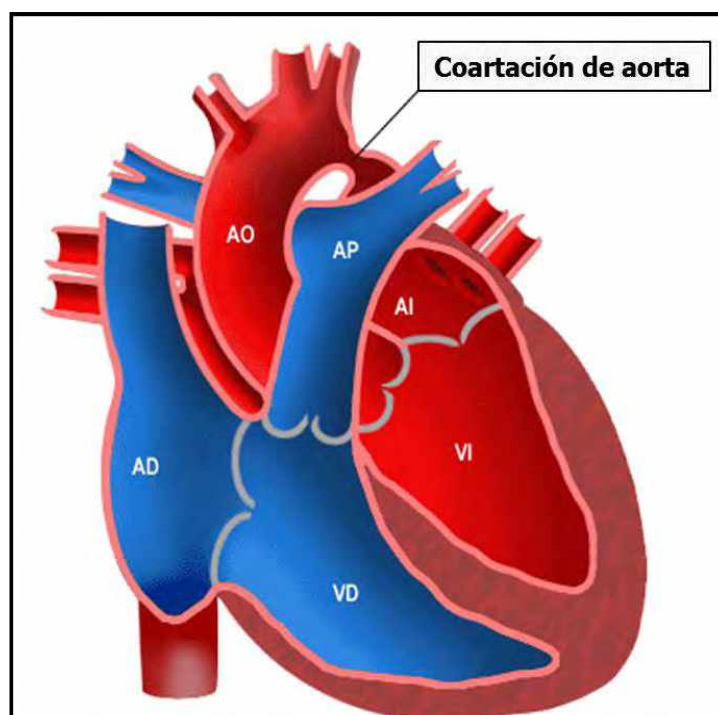


Fig. 3.34 Coartación de aorta (CoA) (Stanford Children's).

#### Clasificación:

- En función de la edad:
- **Infantil:** hipoplasia tubular del arco aórtico proximal al conducto arterioso.
- **Infantil:** es asintomática en primera infancia.
- **Del adulto:** repliegue aislado (membrana) de la aorta frente al conducto arterioso cerrado (ligamento arterial) y en posición distal a los vasos del cayado.
- De acuerdo a su relación con el ductus (Fig. 3.35):

- Pre-ductal.
- Yuxtaductal: 98% de los casos es distal a la arteria subclavia.
- Post-ductal.
- Según la presencia o no de lesiones asociadas:
- Simple.
- Compleja.

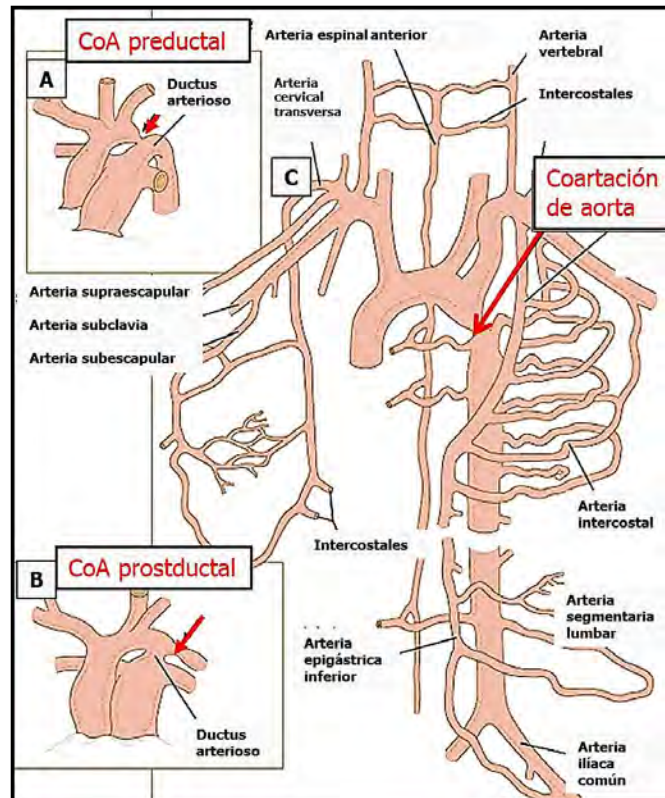


Fig. 3.35 Coartación aórtica pre y postductal (Carlson BM).

**Fisiopatología:** la mayor parte de los casos de CoAo consiste en una estenosis de la parte superior de la aorta torácica descendente a nivel del ductus (yuxtaductal). En el neonato, tras el cierre del *foramen oval* y del ductus arterioso, todo el gasto cardíaco debe atravesar el segmento aórtico estenótico. La presencia de *coartación aumenta la resistencia al flujo de salida del VI*, lo cual *eleva la presión telediastólica del VI, la aorta y sus ramas*. Dependiendo de la severidad de la estenosis, el gasto cardíaco y la presencia de colaterales, el gradiente de presión que se genera entre la parte proximal y distal a la obstrucción aórtica alcanza los 50-60mmHg. Entre los diferentes mecanismos de compensación, quizá el más importante es la presencia de hipertrofia ventricular izquierda, que intenta normalizar el estrés de su pared y la post-carga ventricular, tratando de mantener la función sistólica dentro de los límites normales.

**Clínica:**

1. **CoA neonatal:** severa. Puede asociarse a hipoplasia del istmo aórtico y a gran ductus con *flujo de derecha a izquierda* hacia aorta descendente. Cuando el *ductus* se cierra hay *shock, oliguria, acidosis y distrés respiratorio*. *No se palpan pulsos femoral y axilar*.
2. **CoA neonatal a partir de las 3 semanas de vida:** con obstrucción aórtica, *diferencia de pulsos y tensión arterial entre miembros superiores e inferiores*. Insuficiencia cardíaca e infecciones respiratorias.
3. **CoA del niño mayor:** asintomáticos. Motivo de consulta: *soplo sistólico. Asimetría de pulsos y tensión arterial entre ambos brazos y soplo sistólico (2º-3er espacio intercostal izq./área interescapular)*. *Ausencia de pulsos femorales*.

**Diagnóstico:**

**EGC:** el RN y lactante con CoA severa muestra *hipertrofi del VD* y *bloqueo incompleto de rama derecha*. Niños mayores: *normal o con hipertrofi de VI*.

**Rx de tórax:** el lactante con CoA severa presenta *cardiomegalia* (aumento del VI) con *congestión venosa pulmonar*. En algunos casos se observa *erosión costal* (borde inferior de las costillas).

**Ecocardiograma:** diagnóstico de la zona coartada y valoración del grado de severidad.

**Eco Doppler:** estudia gradiente a través de la CoA. Es el método de elección (**fig. 3.36**).

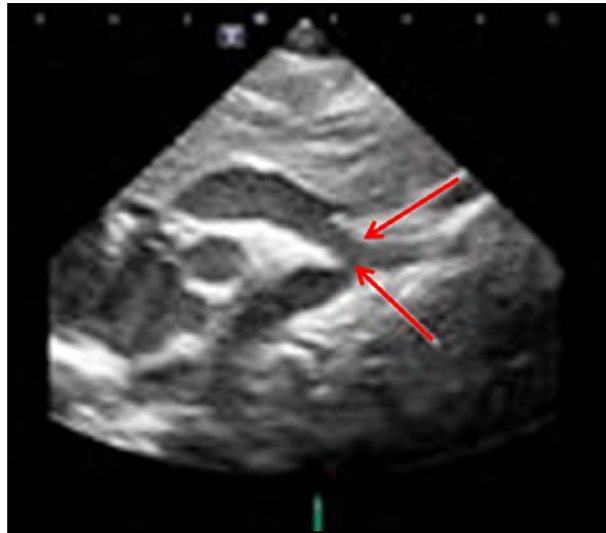


Fig. 3.36 En la flecha la CoA (Centella Hernández y col.).

**Angio-RMN:** el cateterismo y la angiografía permiten demostrar la anatomía de la zona coartada, su severidad y extensión (**fig. 3.37**).



Fig. 3.37 Angiografía de la CoA (slideshare).

**Tratamiento:**

- **RN/lactante con CoA severa:** PGE1 para mantener el ductus abierto, inotrópicos, regulación de la acidosis y reparación quirúrgica.

- **Paciente asintomático:** en el RN se hace dilatación con balón y se repite el procedimiento al año.

- **Angioplastia con balón:** en lactantes de más de 1 mes con marcada inestabilidad hemodinámica.

- Resección y anastomosis término-terminal.
- Aortoplastia con stent (Fig. 3.38).
- Aortoplastia con clip de subclavia.
- Interposición de injerto.

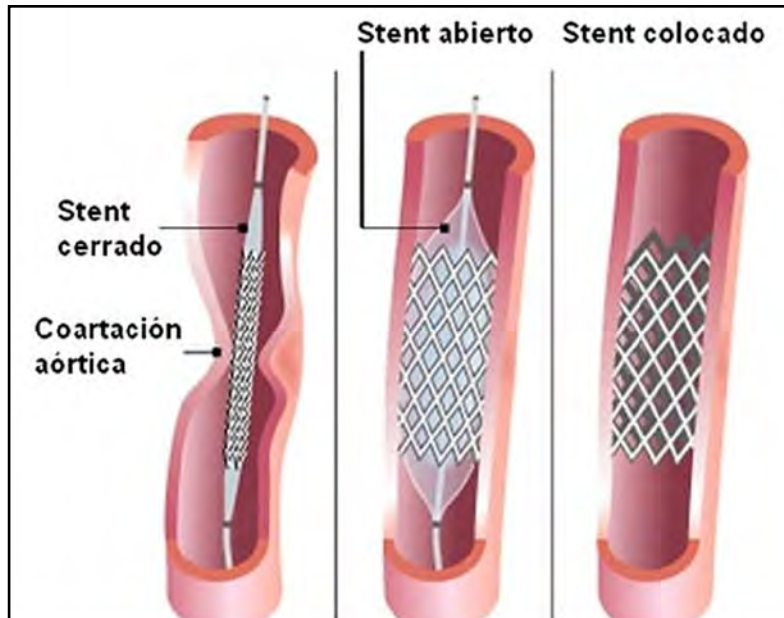


Fig. 3.38 Aortoplastia con stent

(<https://ductusarteriosopersistentecoartacion.weebly.com/coartacion-aortica.html>).

### 8. Conducto arterioso persistente (CAP) o ductus (CAVP)

Presenta una frecuencia del 4%. El canal AV persistente (CAVP) implica alteraciones en las válvulas AV, en el septum interauricular y en el septum interventricular. En el proceso de cardiogénesis hay ausencia de ácido retinoico, con falla en el desarrollo embriológico de los cojinetes endocárdicos. La relación entre ambos sexos es de 1:1. Puede ser parcial o completo (insuficiencia cardíaca). Presenta retraso del crecimiento, hepatomegalia, cianosis mínima e infecciones intercurrentes (Fig. 3.39).

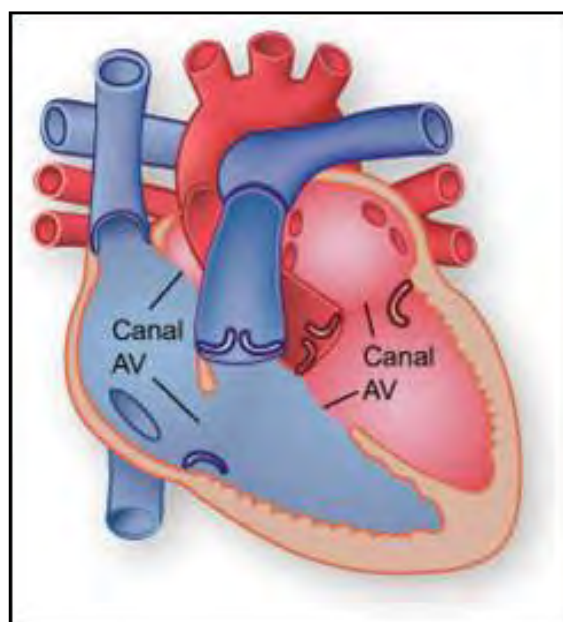


Fig. 3.39 Canal AV persistente (CAVP) (MedlinePlus).

### **Clasificación:**

**1. Canal AV parcial:** tiene el anillo mitral y tricuspídeo separados. Presenta los siguientes rasgos anatómicos aislados o combinados.

- A. Comunicación interauricular tipo *ostium primum*.
- B. Comunicación interventricular del tracto de entrada.
- C. Hendidura de la válvula mitral anterior.
- D. Hendidura de la válvula septal tricuspídea.

### **2. Canal AV completo:**

Tiene un defecto septal grande y compromete los componentes interauricular e interventricular con válvula AV común (cinco valvas).

**Fisiopatología:** La alteración hemodinámica está definida por los *cortocircuitos en los niveles auricular y ventricular, la regurgitación AV y la relación entre la resistencia pulmonar y sistémica*. Los cortocircuitos a través de CIA-CIV generan *cardiomegalia con dilatación de ambos ventrículos y del anillo AV*.

### **Clínica:**

**1. Canal AV parcial tipo *ostium primum*:** al principio hay pocos síntomas. Luego evolucionan a una forma de CIA tipo *ostium secundum*. Cuando aparece insuficiencia mitral hay limitación de la actividad física con infecciones respiratorias, taquipnea e hipodesarrollo ponderoestatural. Puede evolucionar a una insuficiencia cardíaca congestiva. Auscultación: *soplo sistólico eyectivo en foco pulmonar con segundo ruido desdoblado*. Cuando se asocia a insuficiencia mitral severa hay sobrecarga volumétrica del VI y soplo sistólico.

**2. Canal AV completo:** presentan *severa falla cardíaca* durante el primer año de vida con taquipnea, falta de desarrollo corporal y pobre perfusión periférica. Auscultación: *soplo pansistólico en borde esternal izquierdo y segundo ruido reforzado*. Puede evolucionar a una enfermedad vascular pulmonar.

### **Diagnóstico:**

#### **Rx de tórax:**

**A. Canal AV parcial:** hallazgos similares a una CIA: *cardiomegalia moderada con prominencia de cavidades derechas*.

**B. Canal AV completo:** *cardiomegalia importante a expensas de todas las cavidades, arteria pulmonar dilatada y trama vascular pulmonar aumentada*.

**ECG:** signos de *hipertrofi biventricular o derecha*, ondas P normales o altas, *retraso de conducción del VD* y prolongación ocasional de PR.

**Cateterismo y angiografía:** magnitud del cortocircuito, gravedad de la hipertensión pulmonar, grado de elevación de las resistencias vasculares y gravedad de la insuficiencia.

**Oximetría:** identifica los cortocircuitos, mide saturación de  $O_2$  y confirma la gravedad de la enfermedad vascular pulmonar.

**Ecocardiograma:** registra *aumento del VD*, superposición de ecos en válvula mitral, posición muy baja de las válvulas AV y *deformación en "cuello de ganso" en el tracto de salida del VI (Fig. 3.40)*.

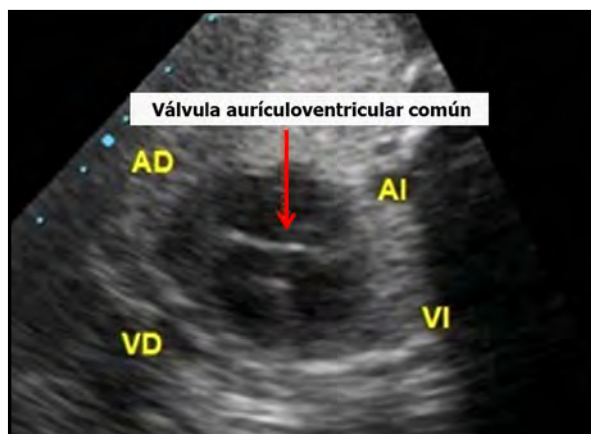


Fig. 3.40 Ecocardiograma del CAVP (CardioCongenitas.com.ar).

Evalúa:

1. Magnitud de los cortocircuitos.
2. Grado de elevación de la resistencia vascular pulmonar.
3. Gravedad de la insuficiencia de las válvulas AV.

**Tratamiento (Fig. 3.41):**

**1. Canal AV parcial:** diuréticos, reducción de la precarga, inhibidores de ECA. Cuando se agravan se cierra la CIA tipo *ostium primum*

**2. Canal AV completo:** se opera entre los 4-6 meses con doble parche. Los pacientes que sobreviven sin ser operados desarrollan enfermedad vascular pulmonar o estenosis pulmonar.

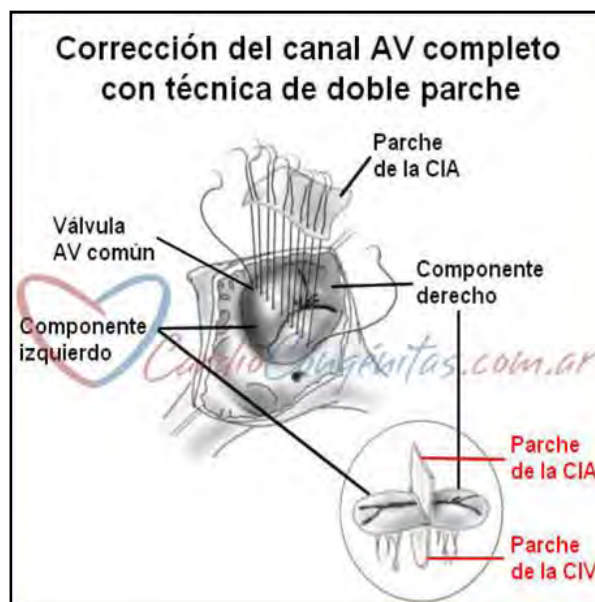


Fig. 3.41 Tratamiento quirúrgico del CAVP (CardioCongenitas.com.ar).

## 2. CARDIOPATÍAS CONGÉNITAS CIANÓTICAS:

### 1. Tetralogía de Fallot (TF)

La *tetralogía de Fallot (TF)* presenta una frecuencia del 7-10%. Se origina en una anomalía del *septo troncoconal desplazado a la derecha*. El cortocircuito de derecha a izquierda lleva a la **cianosis** y el descenso de la resistencia periférica provoca **crisis hipóxicas**. Ha sido llamada la "*maladie bleue*".

**Etiología:**

- Anomalías cromosómicas: se identifican en el 16% de los niños con el *síndrome CATCH22* (micro-delección del 22q11) y en el 15% de los pacientes con *síndrome de Down*.
- Alcoholismo.
- Diabetes.
- Rubéola durante el embarazo.
- Fármacos anticonvulsivantes.
- Fenilcetonuria materna.
- Nutrición deficiente durante la gestación.
- Causa desconocida.

**Componentes (Fig. 3.42):**

1. Estenosis pulmonar.
2. Hipertrofia de VD.
3. Comunicación interventricular (subaórtica).
4. Aorta cabalgante (dextroposición).

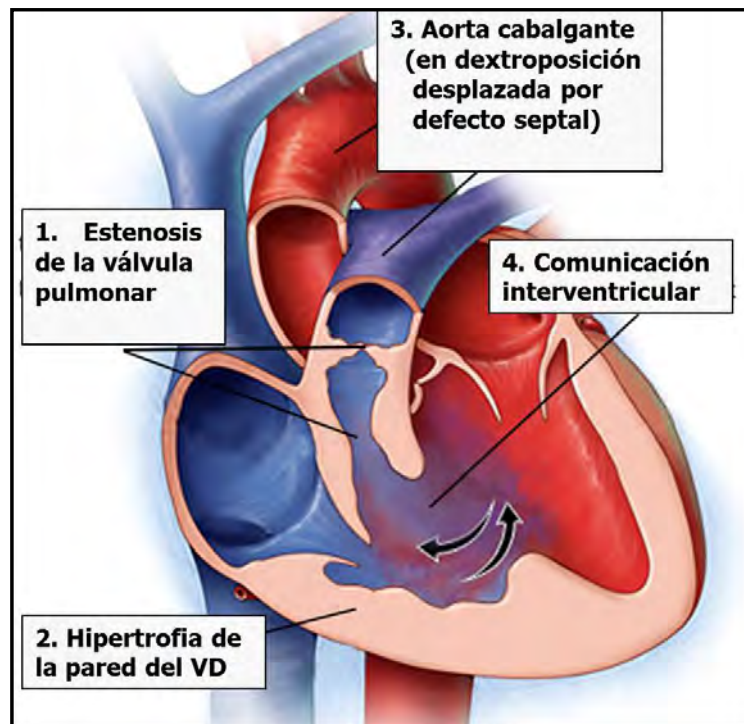


Fig. 3.42 Componentes de la tetralogía de Fallot (TF) (Mayo Clinic).

**Clasificación:**

1. *Fallot típico (estenosis pulmonar moderada): 70%.*
2. *Fallot rosado (15%).*
3. *Fallot extremo (5%).*
4. *Fallotización de una CIV (5%).*

**Fisiopatología:** la estenosis pulmonar sumada a una CIV crea una *sobrecarga del VD* con un *cortocircuito de derecha a izquierda*.

Se asocia a un descenso de la resistencia periférica, un *fljo preferencial hacia la aorta e hipofljo pulmonar (isquemia)*. Se producen **crisis hipóxicas** y la hipoxia crónica provoca *acidosis metabólica* (Fig. 3.43).



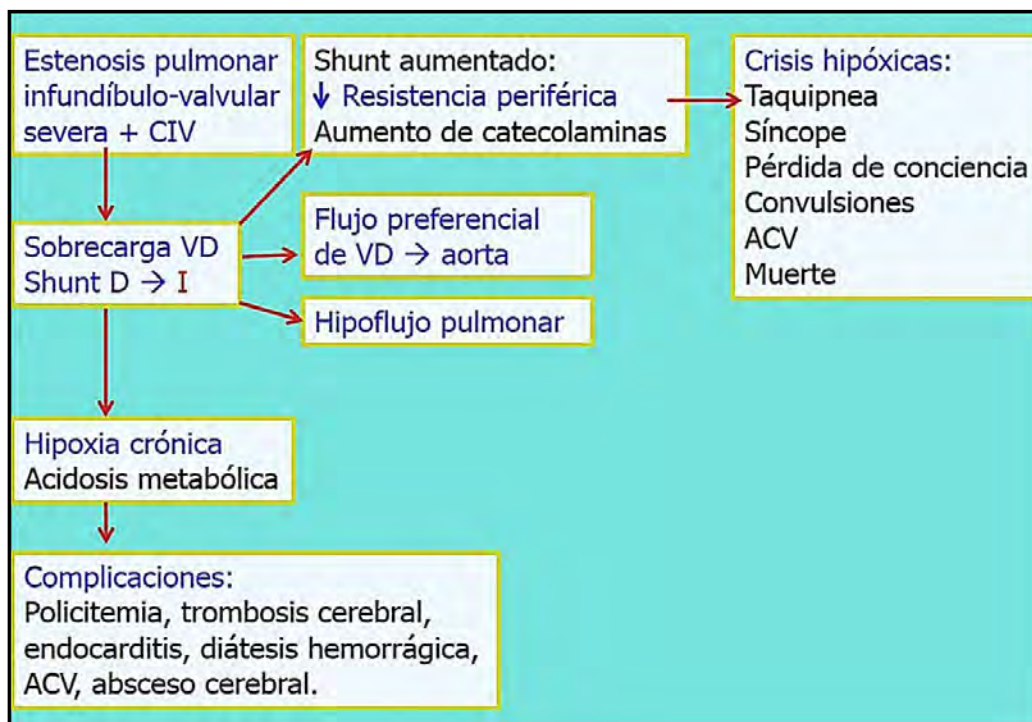


Fig. 3.43 Fisiopatología de la TF.

Clínica:

- Cianosis progresiva.
- Menor tolerancia al esfuerzo.
- **Soplo sistólico eyectivo en foco pulmonar** (estenosis pulmonar) con frémito y segundo ruido único disminuido (Fig. 3.44).

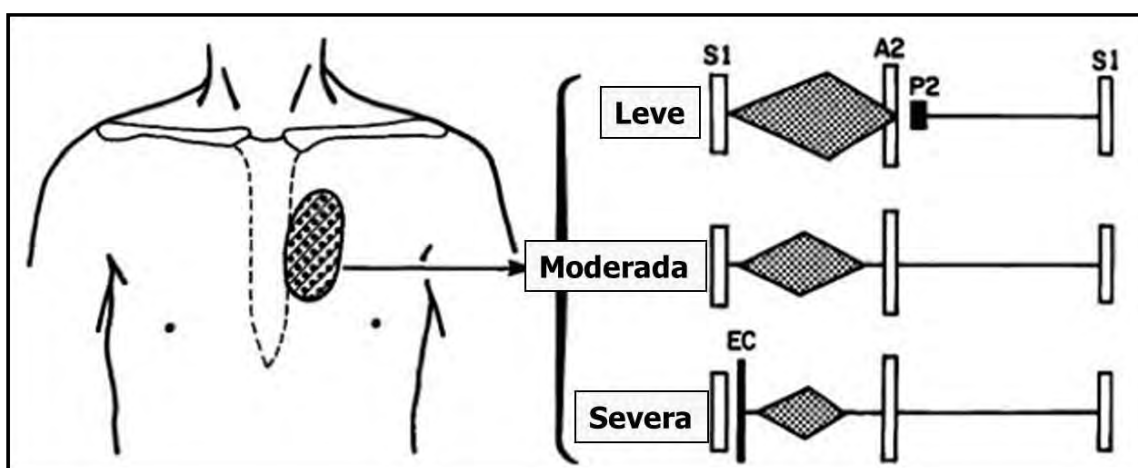


Fig. 3.44 Auscultación en TF (Cuellas Alvarez G.).

- Se desarrollan **crisis hipóxicas** con taquipnea, cianosis, convulsiones, síncope, pérdida de la conciencia en la que una *posición en cuclillas* mejora el cuadro al aumentar el retorno venoso.
- **Cianosis crónica**: se forman los *dedos en palillo de tambor* (Fig. 3.45).



Fig. 3.45 Dedos en palillo de tambor (TF) (Carlson BM).

- Con el tiempo aparecen áreas eritematosas en pómulos y lóbulos de orejas. El crecimiento es anormal y puede aparecer anemia.
- La inserción de una *endocarditis infecciosa* lleva a la *insuficiencia cardíaca*.

**Diagnóstico:**

**Rx de tórax:** presenta un *arco medio pulmonar excavado*, disminución del flujo pulmonar, *hipertrofi del VD*, *arco aórtico derecho* (25%).

Es característico un **corazón en zueco** (punta levantada) (Fig. 3.46).



Fig. 3.46 Rx de tórax de la TF (CardioCongenitas.com.ar).

**ECG:** registra un *eje a la derecha* por *hipertrofi de VD* y *crecimiento de AD*. Onda R dominante en derivaciones precordiales derechas. Onda P alta y puntiaguda con bloqueo de rama derecha.

**Ecocardiograma:** permite registrar el tamaño y extensión de la CIV, grado de cabalgamiento de aorta, severidad de obstrucción del VD, tamaño de arterias pulmonares, anatomía de las arterias coronarias, arco aórtico y *ductus* (Fig. 3.47).



Fig. 3.47 Ecocardiograma de la TF (Quiroga H).

**Cateterismo:** se indica cuando el eco no define la anatomía.

**RMN:** permite el seguimiento a largo plazo.

**Evolución clínica:**

- Pronóstico pobre en infantes que presentan **cianosis precoz**.
- Peor pronóstico cuando aparecen **crisis de cianosis**.
- Complicaciones frecuentes: ACV y absceso cerebral.
- Sin cirugía: 1/3 muere antes del año, ½ restante a los 3 años, resto a los 10 años.
- Menos del 5% sobrevive hasta los 30 años.

**Tratamiento:**

**1. Médico:**

**Anemia:** se da suplemento de hierro.

**Antifebriles, hidratación.**

**Crisis hipóxica:** posición en cuclillas, morfina, bicarbonato, oxígeno, propranolol.

**Prevención de endocarditis:** se suministran antibióticos.

**PGE1:** para mantener el ductus abierto.

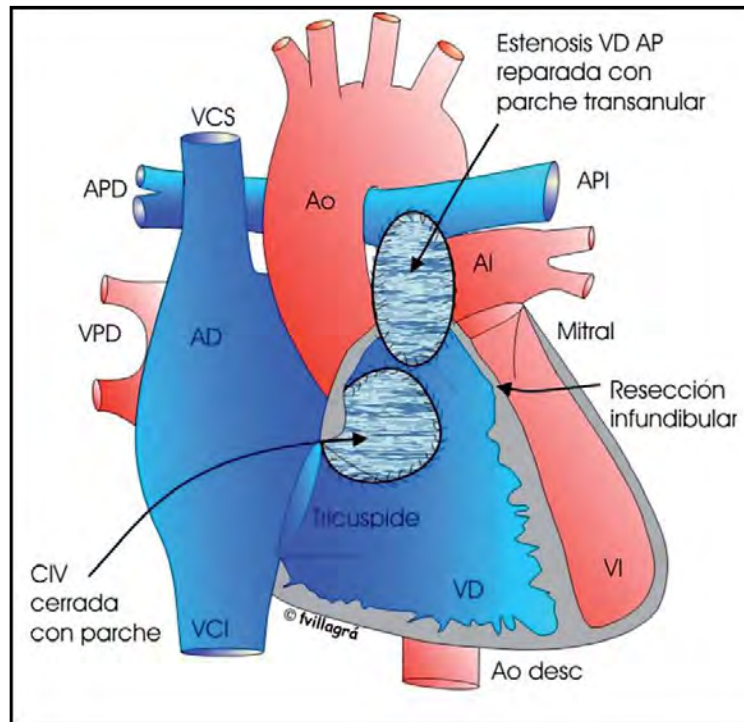
**2. Quirúrgico** (temprano: 3-6 meses):

**A. Paliativo:**

- Corrección de las fístulas aorto-pulmonares/sistémico-pulmonares.
- *Angioplastia infundibular pulmonar* transcutánea.
- Cateterismo intervencionista: implante de un *stent* en *ductus*.

**B. Reparador** (Fig. 3.48).

- *Cierre de la CIV* con parche.
- *Corrección del cabalgamiento aórtico*.
- *Ampliación del tracto de salida del VD:* se hace un conducto valvulado entre el VD y la arteria pulmonar.
- *Resección infundibular pulmonar* con parche transanular y comisurotomía valvular pulmonar.



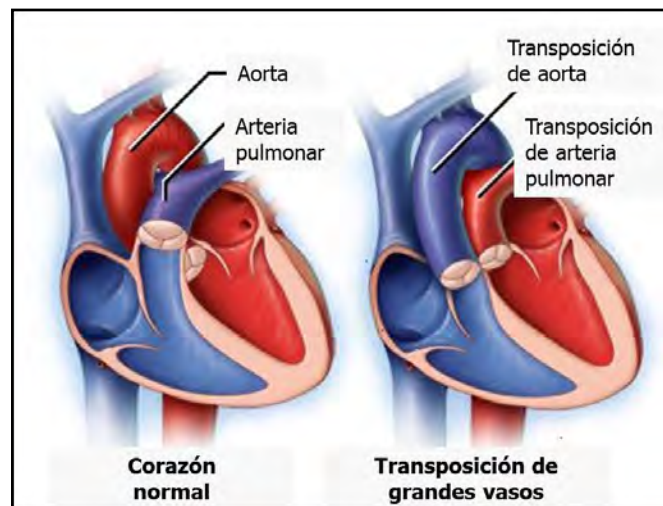
**Fig. 3.48 Corrección quirúrgica completa de la TF.** 1. Cierre de la CIV con parche de pericardio, ampliación del tracto de salida del VD con parche transanular y resección de tractos musculares infundibulares (Villagrà F).

## 2. Transposición de grandes vasos (TGV)

La *transposición de grandes vasos (TGV)* tiene una frecuencia del 5-9%. Es la *CC cianógena* más común en la infancia. Predomina en el sexo masculino (3:1).

Se produce por una alteración en el tabicamiento de las crestas troncoconales que provoca una posición invertida de las grandes arterias y de su relación con los respectivos ventrículos.

Se puede asociar a CIA, CIV (20%) o *ductus* (50%) que cierra al año (**§. 3.49**).



**Fig. 3.49 Transposición de grandes vasos (TGV)** (Mayo Clinic).

**Fisiopatología:** tiene 2 circulaciones en paralelo con cortocircuito bidireccional: (**§. 3.50**)

Para vivir se requiere: CIA, CIV o *ductus permeable* ya que la sangre oxigenada llega a la circulación sistémica. El paciente tiende a desarrollar *enfermedad vascular pulmonar*.

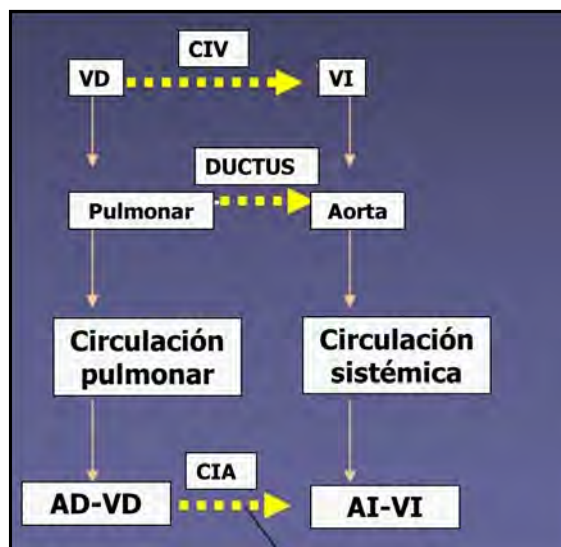


Fig. 3.50 Fisiopatología de la TGV.

**Clínica:**

**Tipo I. Sin CIV o con CIV reducida y flujo pulmonar aumentado:**

A. Taquipnea y **cianosis temprana** que no mejora con la administración de O<sub>2</sub>.

B. **Insuficiencia cardíaca congestiva**.

C. Se ausculta *soplo sistólico eyectivo*.

**Tipo II. Con CIV (cortocircuito amplio) y flujo pulmonar aumentado:**

A. Aparece luego de varias semanas. *Cianosis leve*.

B. Al final del primer mes: *insuficiencia cardíaca congestiva*.

C. Se ausculta *soplo* relacionado con la CIV.

**Tipo III: CIV y obstrucción del tracto de salida del VI con flujo pulmonar restringido:**

curso con **cianosis severa** desde el nacimiento.

**Tipo IV: CIV y flujo pulmonar restringido secundario a hipertensión pulmonar severa.**

Presenta *hipertensión pulmonar severa* con incremento de la **cianosis**.

**Diagnóstico:**

ECG: *sin CIV* se observa un *eje a la derecha* y *sobrecarga sistólica del VD*; *con CIV* hay *sobrecarga biventricular con predominio del VD*.

**Rx de tórax:** **corazón ovoide y pedículo vascular estrecho** por *superposición de vasos* en sentido anteroposterior. Sin CIV hay flujo pulmonar normal y *con CIV* se registra *hiperfljo pulmonar* (Fig. 3.51).



Fig. 3.51 Rx de tórax de la TGV: corazón ovoide o en gota (slideshare).

**Ecocardiograma:** permite medir los diferentes parámetros (Fig. 3.52).

**Cateterismo:** se hace cuando hay dudas con el eco. La TGV es incompatible con la vida a menos que haya CIA, CIV o *ductus* permeable.

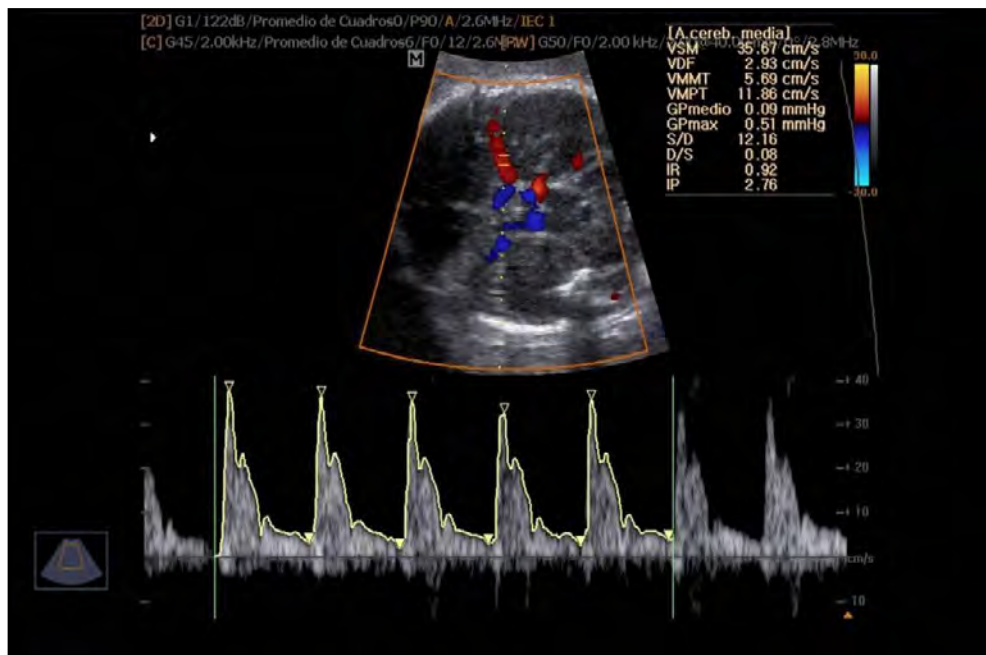


Fig. 3.52 Ecocardiograma de la TGV (YouTube).

**Evolución:** *cianosis, hipoxemia severa, mal estado general e insuficiencia cardíaca.*

**Tratamiento:** sin tratamiento fallece el 90% en el primer año de vida. El 30% muere en la primera semana, el 50% en el primer mes, el 70% en los primeros 6 meses y el 90% en el primer año.

**Preoperatorio:**

- Corregir acidosis e hipoglucemia.
- Tratar con **PGE1** para mantener ducto abierto.

**Quirúrgico (Fig. 3.53):**

**1. TGV con septo ventricular íntegro:**

- Disección de los grandes vasos.
- Sección del ductus.
- Extracción de los botones coronarios y anastomosis a la neoaorta.
- Se pasa la neoaorta por detrás de la pulmonar.
- Se crea la neopulmonar.

**2. TGV con CIV:**

- *Cierre de la CIV* y resto igual al tipo anterior.

**3. TGV con CIV y estenosis pulmonar:**

- Crear una *fístula sistémico-pulmonar* asociada a *septectomía atrial* para mejorar la mezcla sanguínea.

Se usa un catéter-balón que se infla en la AI y se retira bruscamente a la AD con el fin de romper el tabique interauricular (**atrioseptostomía de Rashkind**).

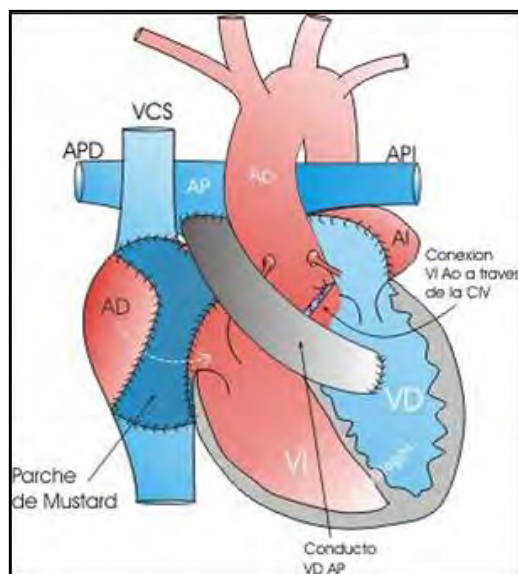


Fig. 3.53 Cirugía de la TGV (Villagrà F.)

### 3. Atresia tricuspídea (AT)

Presenta una frecuencia del 2%. En la *atresia tricuspídea* (AT) hay falta de desarrollo de la *válvula tricúspide* y anomalía en el canal AV que altera la conexión entre AD-VD, con hipoplasia del VD. La AD envía sangre a través de una CIA (Fig. 3.54).

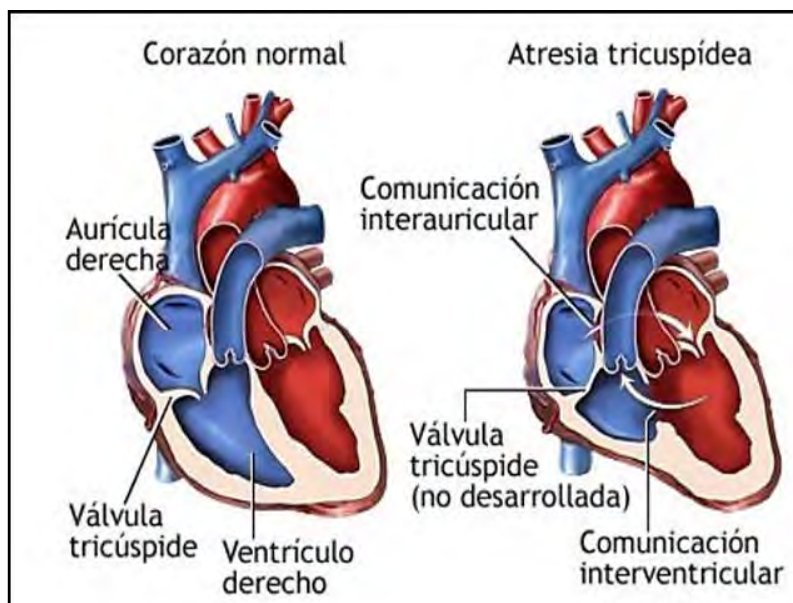


Fig. 3.54 Atresia tricuspídea (AT) (ADAM).

#### Clasificación (Fig. 3.55):

##### Tipo I (69%)

La sangre va del VI a la aorta y de la cámara infundibular a la arteria pulmonar. Se asocia a: atresia pulmonar, CIV grande con estenosis pulmonar o sin estenosis pulmonar.

##### Tipo II (28%)

La arteria pulmonar nace del VI y la aorta de la cámara infundibular derecha.

- a. Con atresia pulmonar.
- b. Con estenosis pulmonar.

c. Sin estenosis pulmonar.

### Tipo III (3%)

Con TGV

a. Con estenosis pulmonar.

b. Con estenosis subaórtica.

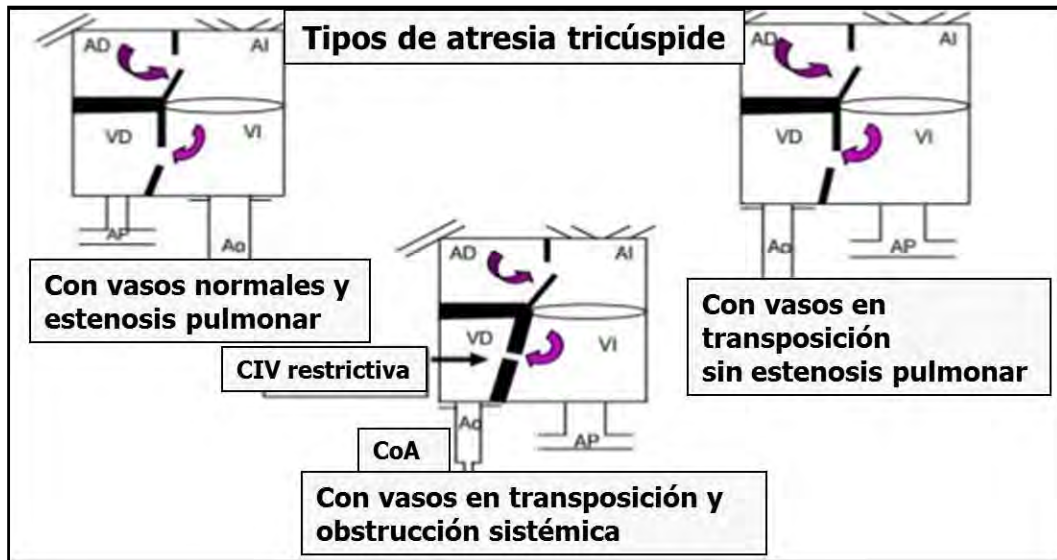


Fig. 3.55 Tipos de AT (Montaño Castellón I).

**Fisiopatología:** hay 4 factores que se combinan:

1. Tamaño de CIV.
2. Tamaño del defecto del tabique IV.
3. Diámetro de la válvula pulmonar.
4. Presencia de ductus.

La sangre llega a la AD, se desvía por una CIA a la AI donde se mezcla con sangre oxigenada proveniente de venas pulmonares, pasa al VI siguiendo la vía aorta o vía pulmonar (cámara infundibular). Hay cortocircuito de derecha a izquierda.

**Clínica:**

- **Hipofljo pulmonar:** AT más estenosis pulmonar con cianosis.
- **Hiperfljo pulmonar:** AT con insuficiencia cardíaca e hipertensión pulmonar.
- **Hiperfljo pulmonar y obstrucción sistémica:** registra insuficiencia cardíaca, cianosis, soplos, retención de líquidos (piernas, tobillos y pies hinchados) y fatiga.

El examen físico suele detectar un *segundo ruido cardíaco* ( $S_2$ ) único y un *soplo holosistólico* 2-3/6 o un *soplo protosistólico* de CIV en la parte inferior del borde esternal izquierdo. Puede haber un retumbo diastólico apical en caso de aumento marcado del fljo sanguíneo pulmonar. La **cianosis**, cuando persiste durante más de 6 meses, puede causar *hipocratismo digital*.

**Diagnóstico:**

- Rx de tórax (Fig. 3.56)

1. **Flujo pulmonar disminuido:** disminución del VD, concavidad del área de la arteria pulmonar y VI redondeado.

2. **Flujo pulmonar aumentado:** pulmones congestivos, crecimiento cardíaco y un cortocircuito de izquierda a derecha.



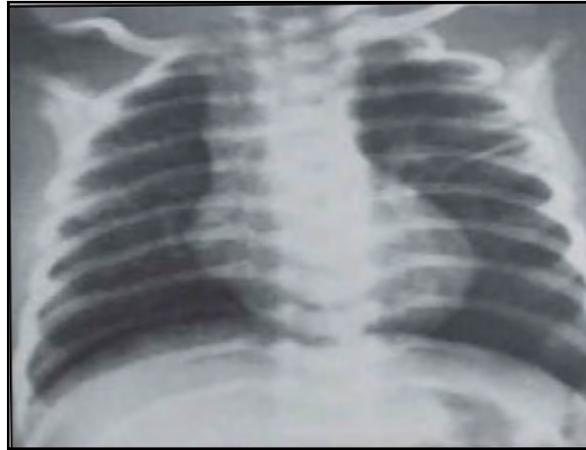


Fig. 3.56 Rx de tórax de la AT (web).

- ECG: ondas P prominentes, hemibloqueo anterior y aumento del VI.
- Ecocardiograma: registra anomalía en la válvula tricúspide, tamaño del VD, insuficiencia valvular, relación entre los grandes vasos, tamaño de la CIV, presencia y tamaño de la CIA (fig. 3.57).
- Cateterismo: se hace cuando el eco no clarifica el cuadro.

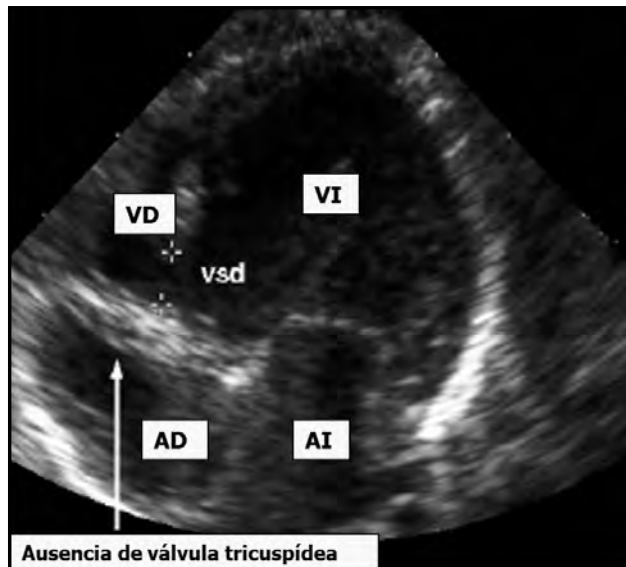


Fig. 3.57 Ecocardiograma de la AT (Davide Magnani).

Tratamiento:

1. Médico:

**Con hipofljo pulmonar:**

- Regulación del equilibrio ácido-base.
- Administración de PGE1.
- Falla cardíaca: se recetan inotrópicos y diuréticos.

**2. Quirúrgico reparador (fig. 3.58):**

**A. RN con hipofljo pulmonar:**

- Se administra PGE1 que mantiene el *ductus* abierto.
- *Fístula sistémico-pulmonar* para conectar pulmonar con arteria subclavia.

**B. RN con hiperfljo pulmonar/obstrucción del tracto de salida ventricular.**

- Falla cardíaca: se dan digitálicos y diuréticos.

- Se hace un *cerclaje de la arteria pulmonar*.

**C. Luego del período neonatal, con hipofljo pulmonar:**

- Cursan con sobrecarga del ventrículo único.

- **Cirugía de Glenn:** se hace la anastomosis de la vena cava superior (VCS) con la arteria pulmonar.

- **Cirugía de Fontan:** se realiza una conexión entre AD y arteria pulmonar para derivar el fljo venoso sistémico.

- **Vía percutánea** (actualidad): se perfora y amplía el parche que cierra la anastomosis de la AD al borde inferior de la pulmonar y se coloca prótesis entre cavas.

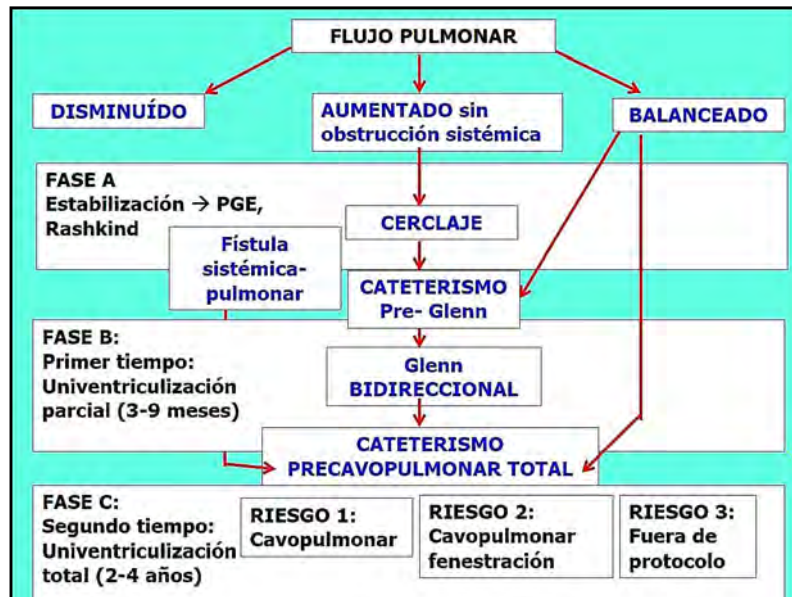


Fig. 3.58 Tratamiento de la AT (Cazzaniga M. y col.).

**4. Atresia pulmonar (AP)**

Frecuencia: 2%. Presenta una *atresia de la válvula pulmonar* y puede haber *compromiso del tronco y ramas pulmonares o del tracto de salida del VD*. Cursa con **cianosis**, *VD hipoplásico, discontinuidad AD/VD y sobrecarga del VI*. Tiene una mortalidad de 38% al año de vida (**Fig. 3.59**).

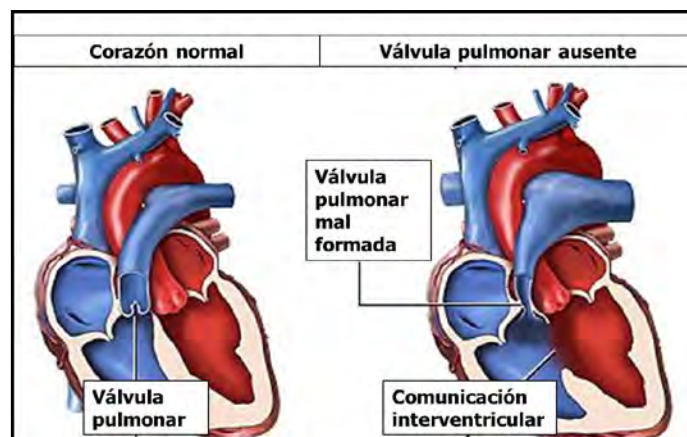


Fig. 3.59 Atresia pulmonar (AP) (MedlinePlus).

**Clínica:**

Cuando se cierra el *ductus* se observa:

- *Taquipnea*.

- *Disnea.*
- **Cianosis:** *cortocircuito de derecha a izquierda.*
- *Auscultación: soplo sistólico eyectivo.*

**Diagnóstico:**

**ECG:** *eje a la derecha.*

**Rx tórax (Fig. 3.60):** AP leves-moderadas: se ve una silueta cardíaca normal. Niños mayores: hay *prominencia del cono de la pulmonar*. Si aparece falla cardíaca se observa *cardiomegalia*.

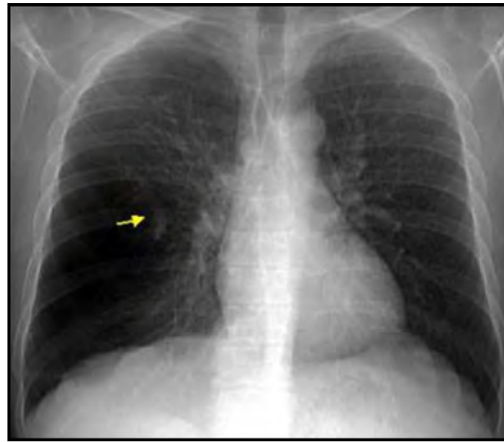


Fig. 3.60 Rx de tórax de la AP (web).

**Ecocardiograma (Fig. 3.61):**

- Diagnóstico de EP.
- Estudio de gradientes.
- Medición del área valvular.

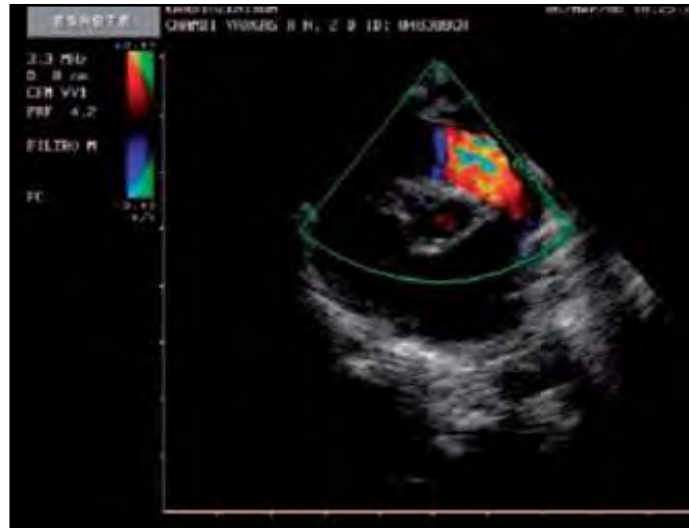


Fig. 3.61 Ecocardiograma de la AP (Heath A. et al.).

**Tratamiento médico:**

- **PGE1** para mantener el ductus abierto.
- Regular el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base.
- **Cateterismo:** balón para mejorar gradientes.

### Tratamiento quirúrgico (Fig. 3.62):

- Valvuloplastia.

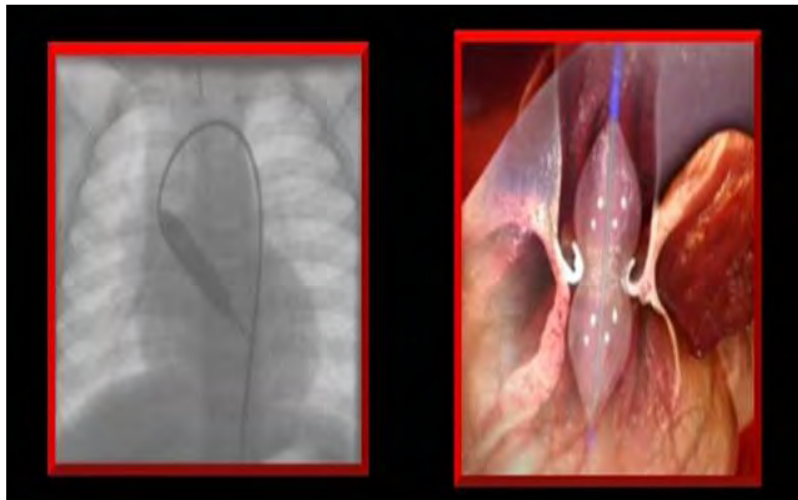


Fig. 3.62 Tratamiento quirúrgico de la AP (CardioCongenitas.com.ar).

### 5. Anomalia de Ebstein (AEbs)

Tiene una frecuencia baja (0.5%). Las valvas de la *válvula tricúspide* se originan casi exclusivamente del miocardio embrionario del VD con una delaminación incompleta que no llega al anillo tricuspídeo.

Las valvas están situadas en lo profundo del VD, con adosamiento de los velos valvulares al endocardio ventricular. Esto crea una *auriculización del VD* y una *insuficiencia tricuspídea* de grado variable (Fig. 3.63).

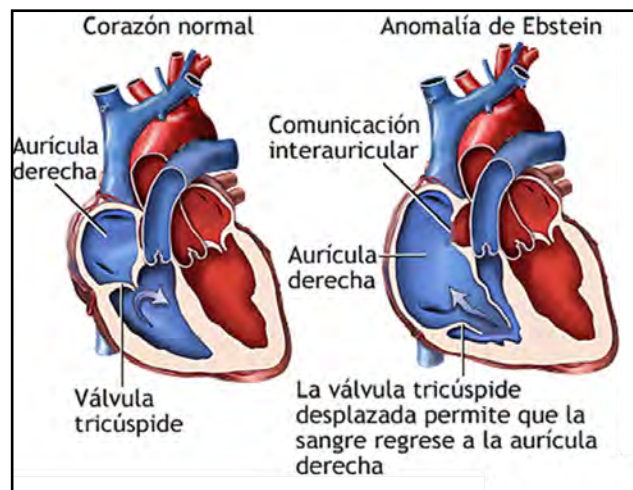


Fig. 3.63 Anomalia de Ebstein (AEbs) (Medline Plus).

**Fisiopatología:** hay grados variables según la incidencia de tres factores:

- *Insuficiencia tricuspídea*.
- *Disfunción del VD*.
- *Cortocircuito derecha a izquierda* en la aurícula.

La anomalía hemodinámica más común es la insuficiencia tricuspídea que sumado a la estenosis aumenta la presión en la AD con un *cortocircuito derecha a izquierda*. La sangre no va a los pulmones y

vuelve a la AD, aumentando la **cianosis**. Además, hay dilatación de la porción atrializada del VD y de la unión atrioventricular.

**Clínica:** casos leves: o con mínima cianosis.

En el RN hay **cianosis intensa**, *insuficiencia cardíaca*, *taquipnea* y *crisis hipóxicas*.

En lactantes y niños mayores se presenta **cianosis**, *taquiarritmias* y *soplo sistólico de insuficiencia tricuspídea*.

**Diagnóstico:**

**ECG:** se ve *bloqueo AV de primer grado* (40%), *ondas P picudas* y *disminución de las fuerzas derechas*.

**Rx de tórax:** se observa grados variables de *cardiomegalia* (aumento de la AD), segmento de *arteria pulmonar retraído con pedículo estrecho y fijo pulmonar disminuído* (Fig. 3.64).

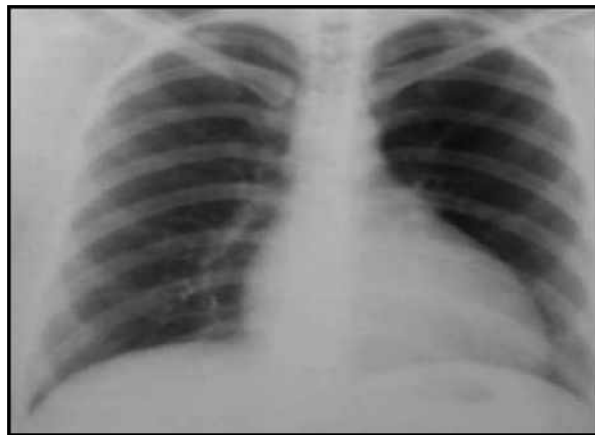


Fig. 3.64 Rx de tórax de la AEBs (Slideshare).

**Ecocardiograma:** registra el desplazamiento valvular y el grado de insuficiencia tricuspídea. Establece el grado de competencia valvular (Fig. 3.65).

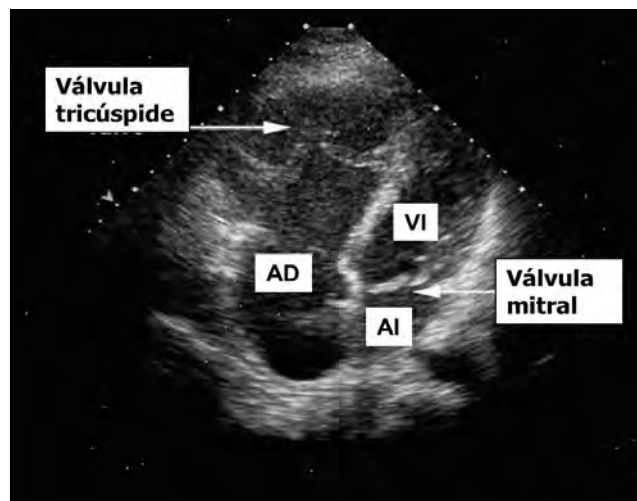


Fig. 3.65 Ecocardiograma de la AEBs (pecaq.notesup.com).

**Tratamiento:**

**Médico:**

- Control de insuficiencia cardíaca y arritmias.
- PGE1 para mantener *ductus* abierto.
- Manejo de la acidosis.

- Control de la ventilación.
- Quirúrgico (Fig. 3.66):**
- Atrioplastia y cierre de CIA.
- Reparación valvular tricuspídea.
- Reemplazo valvular.

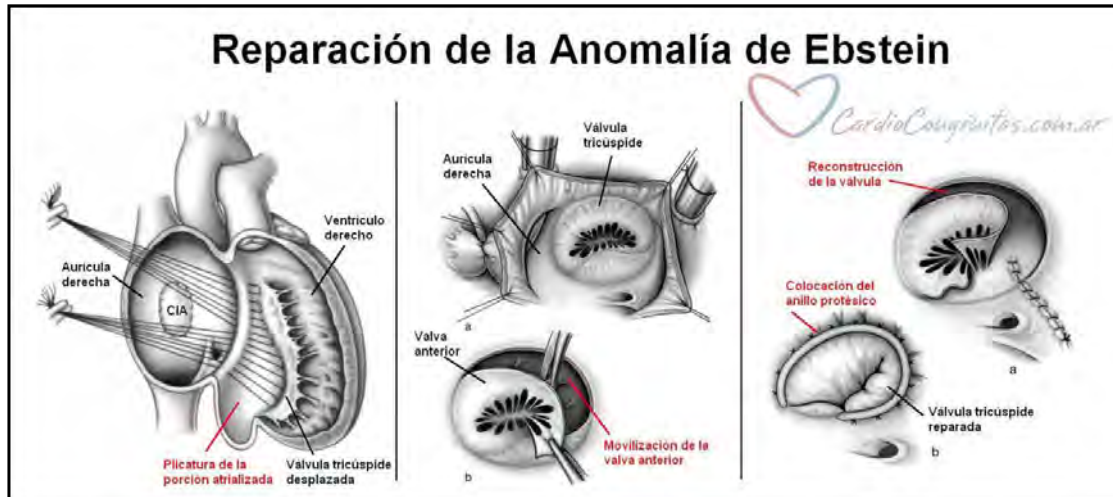


Fig. 3.66 Tratamiento quirúrgico de la AEbs (CardioCongénitas.com.ar).

### 6. Drenaje venoso pulmonar anómalo (DVPA)

Tiene una frecuencia del 2% y predomina en el sexo masculino (3:1). En el DVPA total las 4 venas pulmonares no se conectan normalmente con la AI (Fig. 3.67). Para que el niño pueda vivir debe existir CIA.

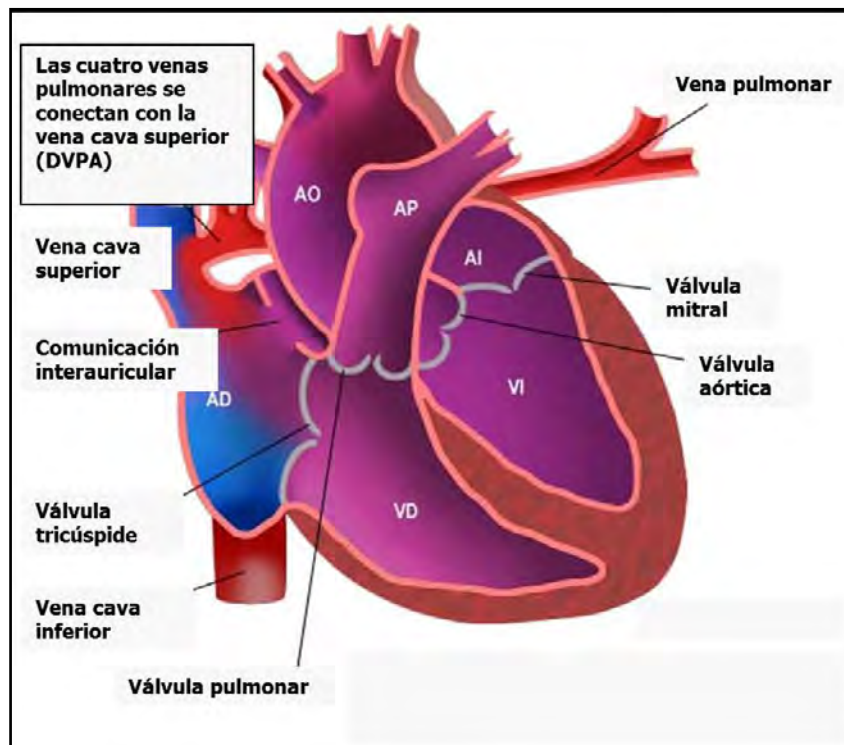


Fig. 3.67 Drenaje venoso pulmonar anómalo (pipediatría.blospot.com.es).

**Clasificación:**

**Tipos (Fig. 3.68)**

1. **Supracardiaco** (50%): cuando las venas pulmonares drenan o se conectan a la vena cava superior derecha, a la vena cava superior izquierda o a la vena innominada.

2. **Intracardiaco** (35%): el drenaje se hace directamente en la aurícula derecha o en el seno coronario.

3. **Infracardiaco** (15%): el drenaje desemboca en la vena cava inferior o sus tributarias (ej.: en vena porta).

4. **Mixto**: las venas pulmonares se conectan a más de uno de los sitios mencionados.

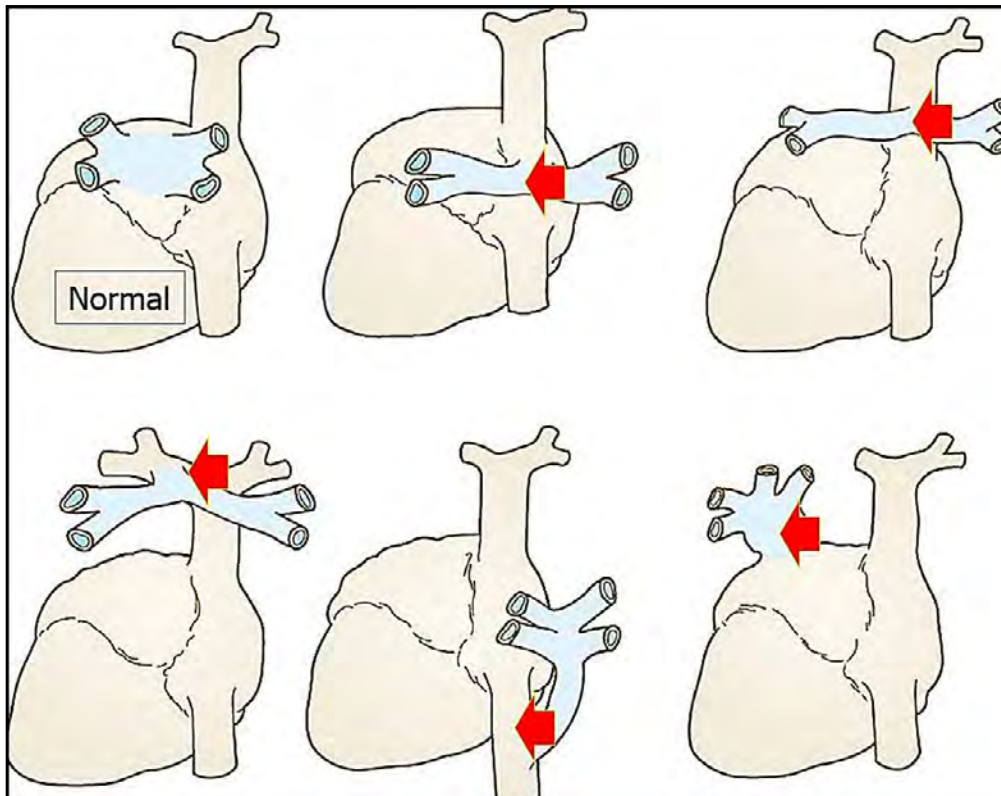


Fig. 3.68 Tipos del DVPA (Carlson MB).

Según el drenaje pulmonar la DVPA puede ser:

- **Obstruccioniva**
- Por compresión extrínseca del vaso colector.
- Por disminución del calibre del vaso colector.
- Por obstrucción intracardiaca.
- **No obstruccioniva.**
- **DVPA total.**
- **DVPA parcial.**

**Fisiopatología:** las *venas pulmonares drenan en la AD* y la *sangre llega a la AI mediante una CIA*. La saturación de O<sub>2</sub> depende de la relación entre fljo pulmonar/fljo sistémico y el gasto cardíaco depende del tamaño de la CIA.

Con una CIA pequeña baja el gasto cardíaco y aumenta la presión en la AD.

Con una CIA amplia aumenta el fljo sistémico y bajan las resistencias pulmonares. Cuando baja el fljo sistémico aumentan las resistencias pulmonares (Fig. 3.69).

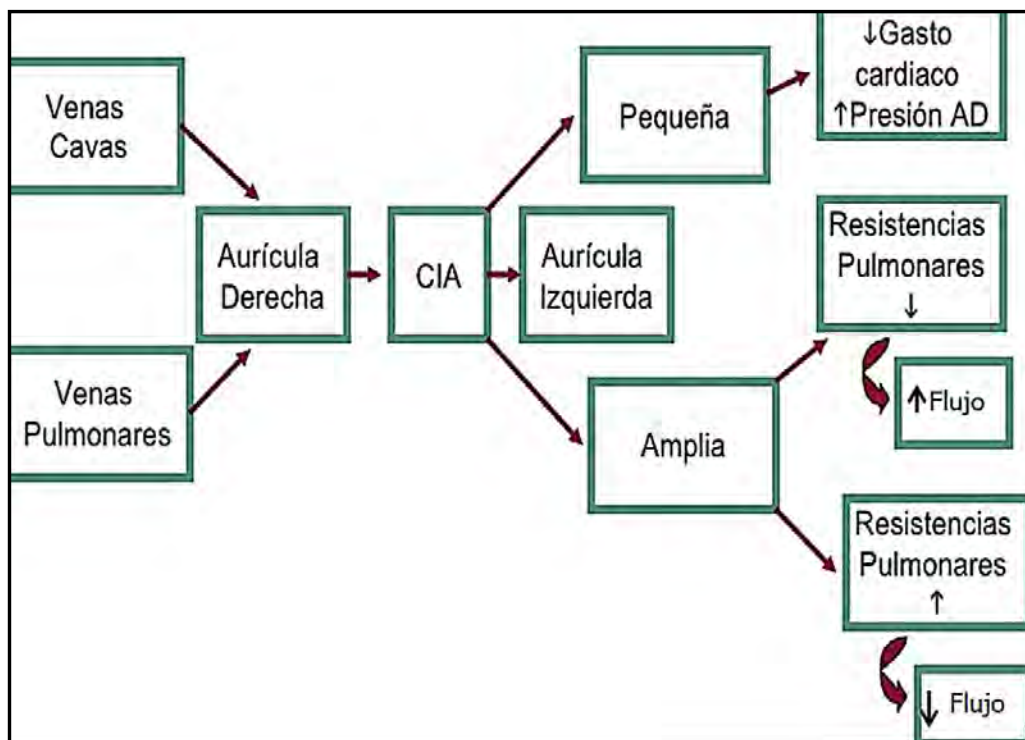


Fig. 3.69 Fisiopatología del DVPA (Yáñez Gutiérrez L. y col.).

**DVPA total no obstructiva** (supracardiaca): hay *gran sobrecarga de volumen en cavidades derechas* que se dilatan en forma progresiva. El tamaño de la CIA regula la cantidad de mezcla sanguínea que pasa a las cavidades izquierdas y a la aorta.

**DVPA total obstructiva** (infracardiaca o infradiafragmática): hay una obstrucción con sobrecarga de presión venocapilar que lleva al edema intersticial y al *edema pulmonar precoz* que altera la hematosis.

**Clínica:**

**DVPA total no obstructiva:** aparece en el segundo o tercer mes de vida y presenta *síndrome de dificultad respiratoria, cianosis moderada e insuficiencia cardíaca* en la mayoría de los casos. Hay prominencia paraesternal por *aumento del VD*.

**DVPA total obstructiva:** aparece **cianosis** en la primera semana de vida, *dificultad respiratoria e insuficiencia cardíaca*.

**Auscultación:** *desdoblamiento del segundo ruido con reforzamiento del componente pulmonar*. Hay un *soplo sistólico inespecífico* en el borde paraesternal izquierdo. Con hipertensión pulmonar es frecuente hallar un *soplo sistólico* de regurgitación tricuspídea. En el cuadro de *insuficiencia cardíaca* se detecta *taquicardia, galope ventricular y estertores alveolares* por edema pulmonar.

**Diagnóstico:**

**ECG:** sin diferencias si hay o no obstrucción. *Eje desviado a la derecha con hipertrofi ventricular* y R altas en precordiales derechas.

**Rx de tórax (fig. 3.70):**

**Sin obstrucción** se ve *cardiomegalia por aumento de cavidades derechas*. Si hay DVPA total supracardiaca aparece una imagen en *muñeco de nieve o imagen en 8*. Hay *fljo pulmonar aumentado* y *crecimiento del VD*.

**Con obstrucción** se observa un *corazón pequeño con ligera dilatación del tronco de la pulmonar, signos de congestión venocapilar* que se evidencia en un patrón reticular de edema intersticial.



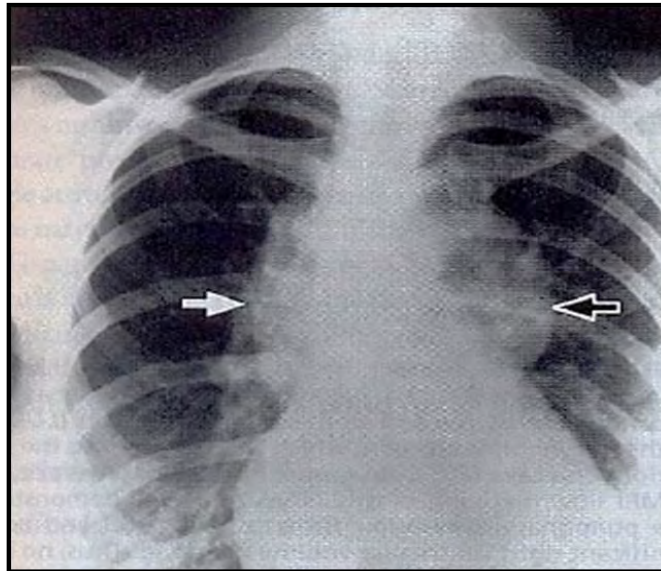


Fig. 3.70 Rx de tórax del DVPA (slideshare).

**Ecocardiograma (Fig. 3.71):**

- Dilatación de cavidades derechas.
- Movimiento septal paradójico.
- AI y VI pequeños.
- Arteria pulmonar dilatada.
- Imagen del colector venoso por detrás de la aorta.

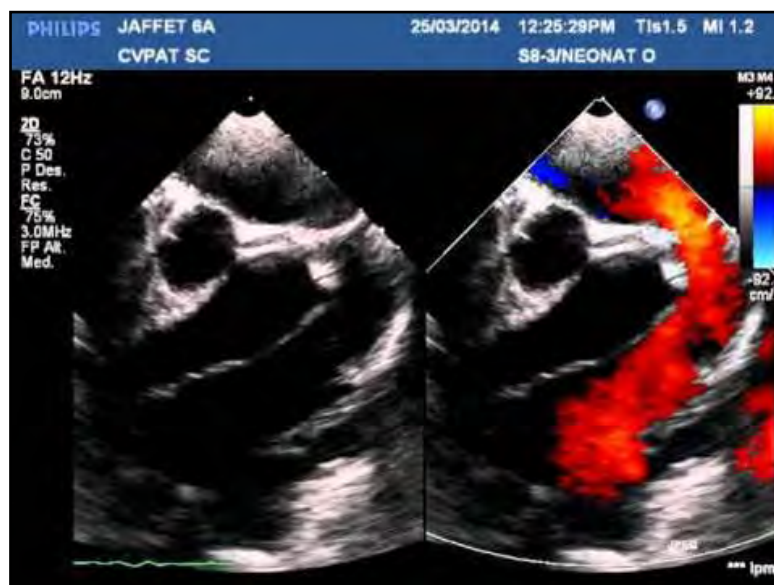


Fig. 3.71 Ecocardiograma del DVPA (YouTube).

**Tratamiento:**

**1. Medicamentoso:**

- Regular el equilibrio ácido-base.
- Inotrópicos, vasodilatadores, diuréticos.

**2. Quirúrgico:**

- **Paliativo:** atrioseptostomía de Rashkind.

- Conexión de las venas pulmonares a AI y cerrar CIA (Fig. 3.72).

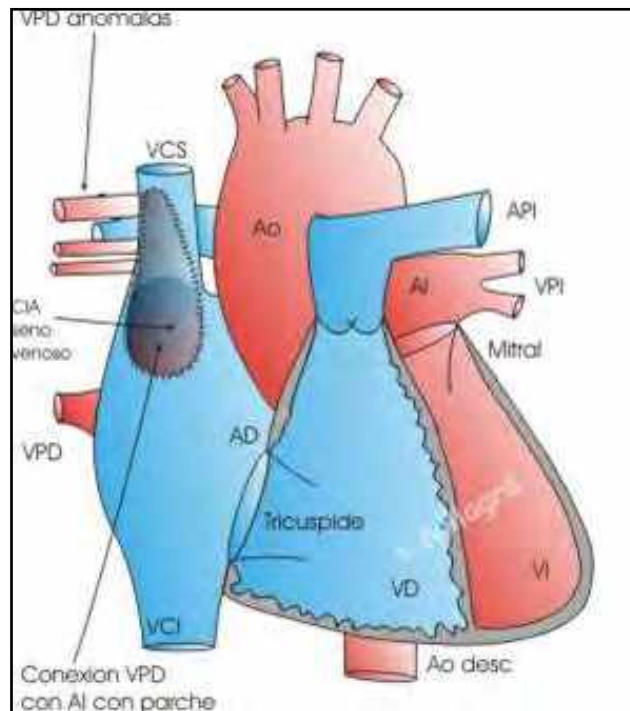


Fig. 3.72 Cirugía del DVPA (Villagrà F.).

### 7. Tronco arterial común (TAC)

Tiene una frecuencia de 2%. Un 33% se asocia al síndrome de DiGeorge que presenta una microdelección del cromosoma 22 (locus 22q11). La anomalía embriológica se halla en el desarrollo del trococono regulado por células de la cresta neural cardíaca. La alteración septal lleva a la formación de un único tronco arterial que sale de los VD-VI. La válvula troncal puede ser tricúspide (70%), tetracúspide, bicúspide o pentacúspide. No hay 2 vasos (aorta y pulmonar) sino un tronco arterial común (TAC) que recibe sangre de ambos ventrículos y alimenta la circulación sistémica, pulmonar y coronaria. Suele asociarse a una CIV (Fig. 3.73).

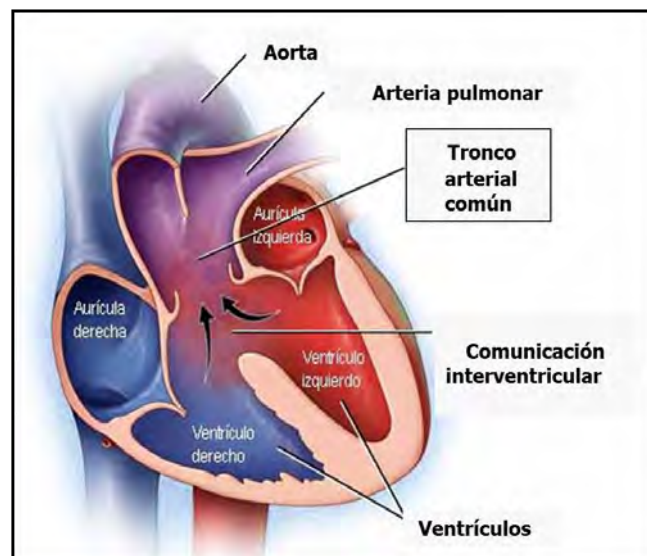


Fig. 3.73 Tronco arterial común (TAC) (CardioCongenitas.com.ar).

**Clasificación:**

**Tipo I (50-70%):** presenta un septo aortopulmonar parcial.

**Tipo II (30-50%):** ambas ramas pulmonares nacen adyacentes a la parte posterior del tronco.

**Tipo III (6-10%):** las ramas pulmonares nacen separadas a ambos lados de la parte posterior del tronco.

**Tipo IV:** el flujo sanguíneo pulmonar deriva de colaterales aortopulmonares.

**Clínica:** la edad media de muerte es de 5 semanas. La sobrevida es de 15% al año. La más frecuente causa de muerte al año es la insuficiencia cardíaca congestiva. Presenta **cianosis sistémica**, *aumento del flujo sanguíneo pulmonar y riesgo de hipertensión pulmonar irreversible*. Tiene un precordio hiperactivo con taquicardia.

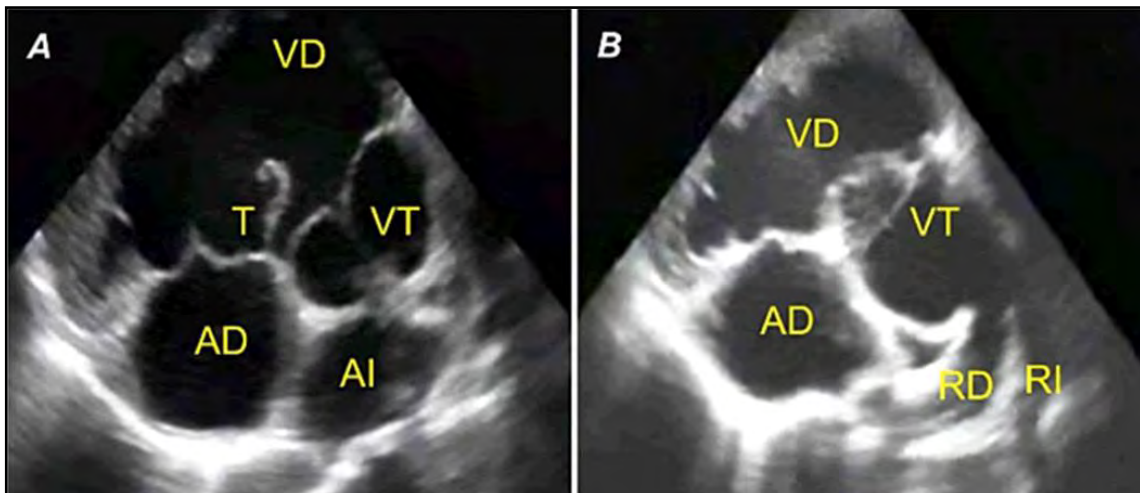
**Auscultación:** *soplo pansistólico en borde paraesternal izquierdo*. Si hay insuficiencia valvular troncal es audible un *soplo diastólico*. Se palpan *pulsos periféricos amplios e intensos*. Si sobreviven hay enfermedad pulmonar severa, endocarditis, absceso cerebral.

**Diagnóstico:**

**ECG:** eje normal o con ligera desviación a la izquierda. Se ve *hipertrofia biventricular*.

**Rx de tórax:** se observa *cardiomegalia temprana con crecimiento de la AI y vasos pulmonares dilatados*.

**Ecocardiograma:** hace diagnóstico prenatal. Registra la morfología del TAC y las características de la válvula troncal (**fig. 3.74**).



**Fig. 3.74. Ecografía de TAC.** A. Vista de eje corto paraesternal alto: vaso troncal, ventrículo derecho dilatado y tejido tricuspídeo accesorio. B. Tronco arterioso tipo I. AD: aurícula derecha, AI: aurícula izquierda, RD: rama pulmonar derecha, RI: rama pulmonar izquierda, T: tejido tricuspídeo accesorio, VD: ventrículo derecho, VT: vaso troncal (Serrano G et al).

**Tratamiento:**

**Quirúrgico (fig. 3.75):**

- Cierre de la CIV.
- Colocar un tubo valvulado desde VD hasta arteria pulmonar.
- Trasplante cardíaco.

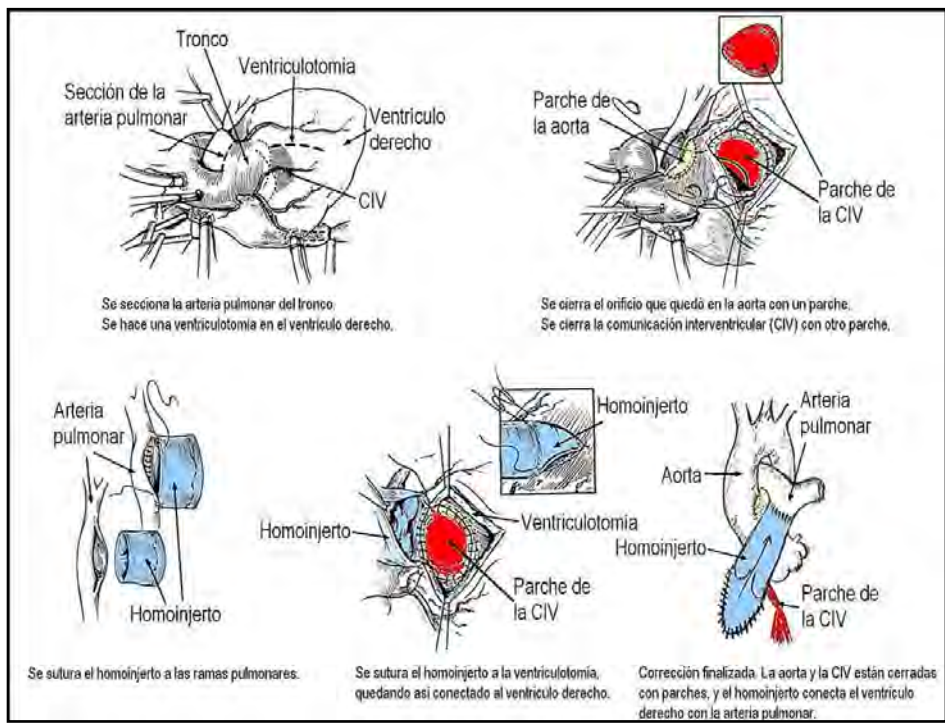


Fig. 3.75 Cirugía del TAC (CardioCongenitas.com.ar).

**8. Ventriculo izquierdo hipoplásico (VIH) (Fig. 3.76)**

Frecuencia: 1%. Hay hipoplasia de VI y no se envía suficiente sangre al cuerpo.

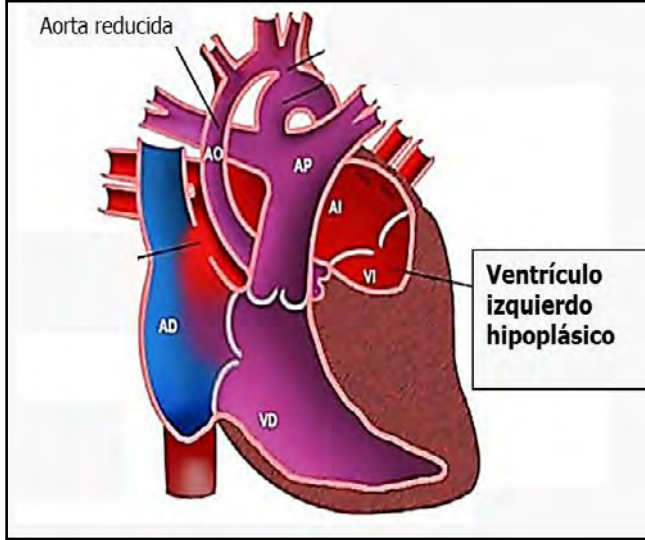


Fig. 3.76 Ventriculo izquierdo hipoplásico (VIH) (SlideShare).

**Clínica:** se observa **cianosis, palidez, sudoración, taquipnea, disnea y pulsos débiles.**

**Diagnóstico:**

**ECG:** menor actividad eléctrica, paredes delgadas en VI.

**Rx de tórax:** se ve hipoplasia del VI.

**Ecocardiograma:** valoración de la anomalía.

**Tratamiento:**

**Médico:** digitálicos, diuréticos.

### Quirúrgico: (fig. 3.77)

#### 1. Recién nacido o lactante menor de 6 meses:

- Regular el flujo sanguíneo pulmonar y sistémico con una anastomosis subclavia-pulmonar o cerclaje de la arteria pulmonar. En caso de obstrucción sistémica efectuar una operación de **Norwood** que transforma al VD en la principal cámara de bombeo del flujo sanguíneo hacia el cuerpo. También se realiza la conexión de Blalock-Taussig para permitir el paso de la sangre hacia los pulmones.

#### 2. Niños mayores de 6 meses a 2 años:

Se hace una **derivación de Glenn** que reemplaza la conexión Blalock-Taussig y permite una conexión cavo-pulmonar.

3. **A partir de los 2 años:** se realiza *by pass* total con conducto extracardíaco o anastomosis cavo-pulmonar total. Se aplica el **procedimiento de Fontan** que cierra las comunicaciones entre los hemicardios derecho e izquierdo y conecta la vena cava superior con la arteria pulmonar derecha. Una segunda conexión conduce la sangre desde vena cava inferior hacia la arteria pulmonar derecha.

#### 4. Trasplante cardíaco.

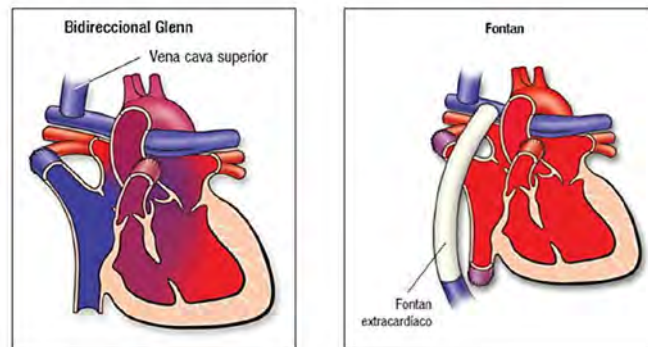


Fig. 3.77 Tratamiento quirúrgico del VIH (American Heart Association).

### 9. Ventriculo único (VU) (fig. 3.78)

Presenta dos aurículas conectadas a una cámara ventricular dominante, pudiendo existir una pequeña cámara adyacente. La forma más frecuente de VU es la doble entrada de un ventrículo de morfología izquierda. Se explica por detención del tabicamiento interventricular.

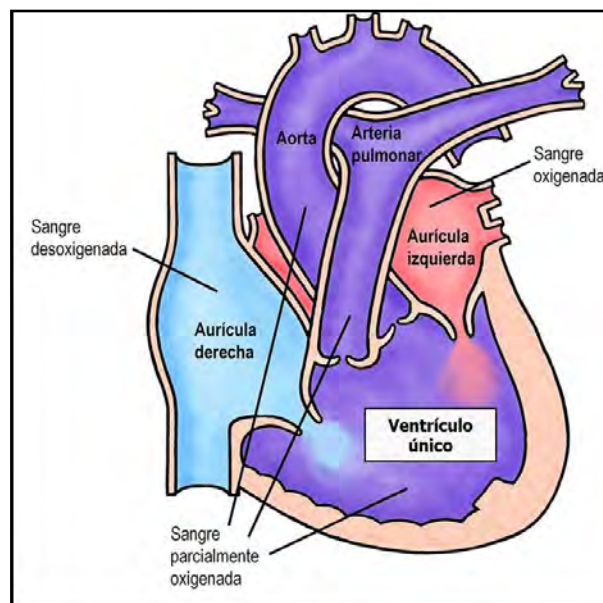


Fig. 3.78. Ventriculo único (VU) (CardioCongenitas.com.ar).

**Clasificación (Fig. 3.79):**

**1. Doble entrada:** es la más frecuente. El VU (morfología de VI) recibe sangre de las dos aurículas a través de dos válvulas AV y se conecta a las arterias de modo variable.

**2. Con atresia tricuspídea:** no existe pasaje de sangre desde la AD al VU. La circulación se hace desde las cavas a la AD y por una CIA la sangre pasa a la AI y de ésta al VU.

**3. Canal AV disbalanceado:** es el tipo menos frecuente. Hay una válvula AV única con CIA y CIV.

**4. Atresia pulmonar con septo intacto:** hay un VD sin desarrollo adecuado. Esta patología se comporta también como VU.

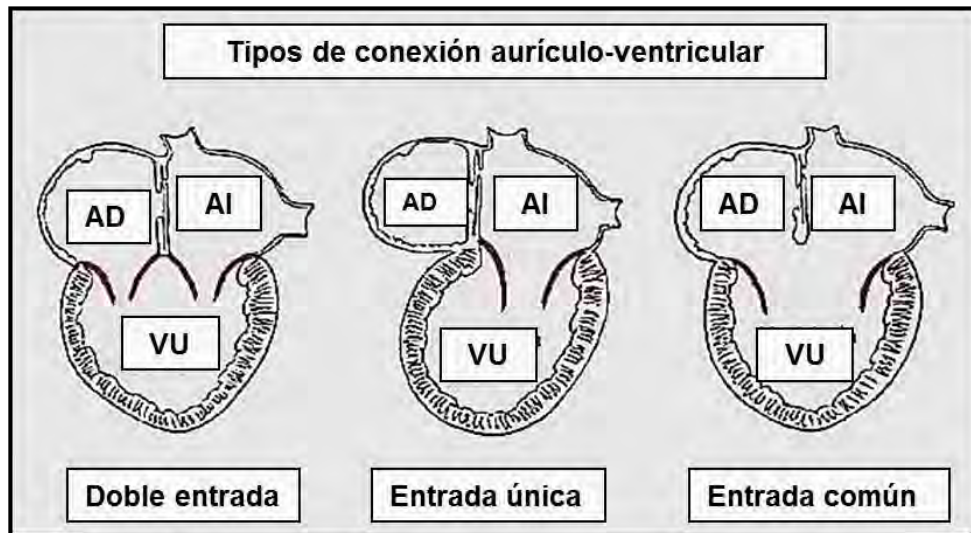


Fig. 3.79 Tipos de conexión AV del VU (CardioCongénitas.com.ar).

**Clínica:**

**1. Flujo pulmonar aumentado:** *falla cardíaca, cianosis leve.*

**2. Flujo pulmonar disminuído:** *falla cardíaca, cianosis marcada.*

**Diagnóstico**

**Rx de tórax:** *borde izquierdo disminuído y flujo pulmonar incrementado (Fig. 3.80).*

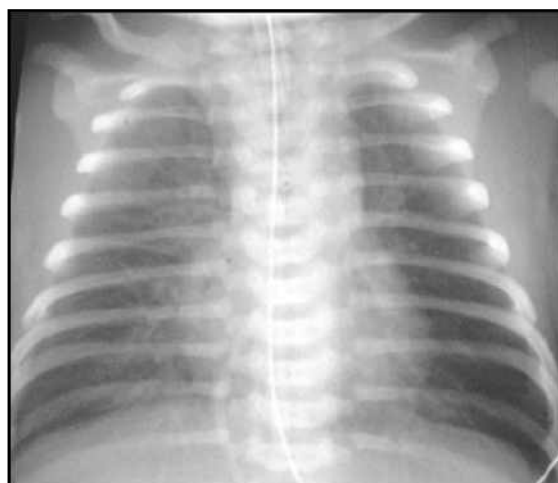


Fig. 3.80. Rx de tórax del VU (web).

**Ecocardiograma:** estudia aurículas, drenajes venosos, morfología del VU, conexión AV, grandes vasos y estructuras valvulares (Fig. 3.81)

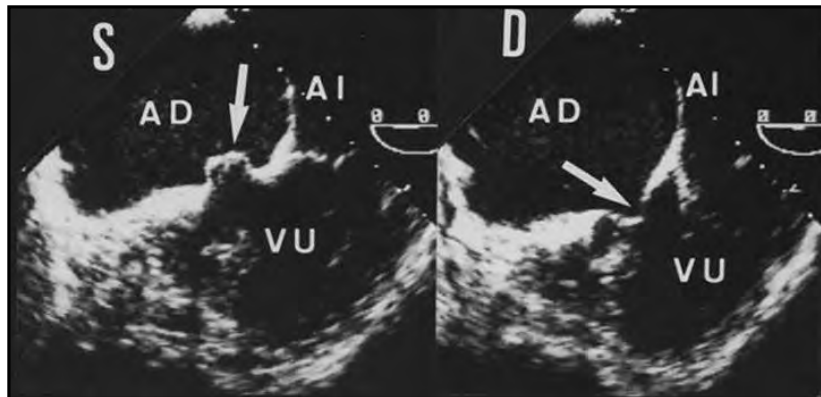


Fig. 3.81 Ecografía del VU (Revista Española de Cardiología).

**Tratamiento:**

- PGE1 si se asocia a CoA o estenosis subpulmonar.
- Tratar falla cardíaca.

**Quirúrgico (Fig. 3.82 A-B):**

- **Fístula de Blalock-Taussig:** en casos de obstrucción pulmonar.
- **Norwood:** cuando hay obstrucción sistémica.
- **Cirugía de Glenn.**
- **Procedimiento de Fontan:** se crea un conducto entre AD y arteria pulmonar.

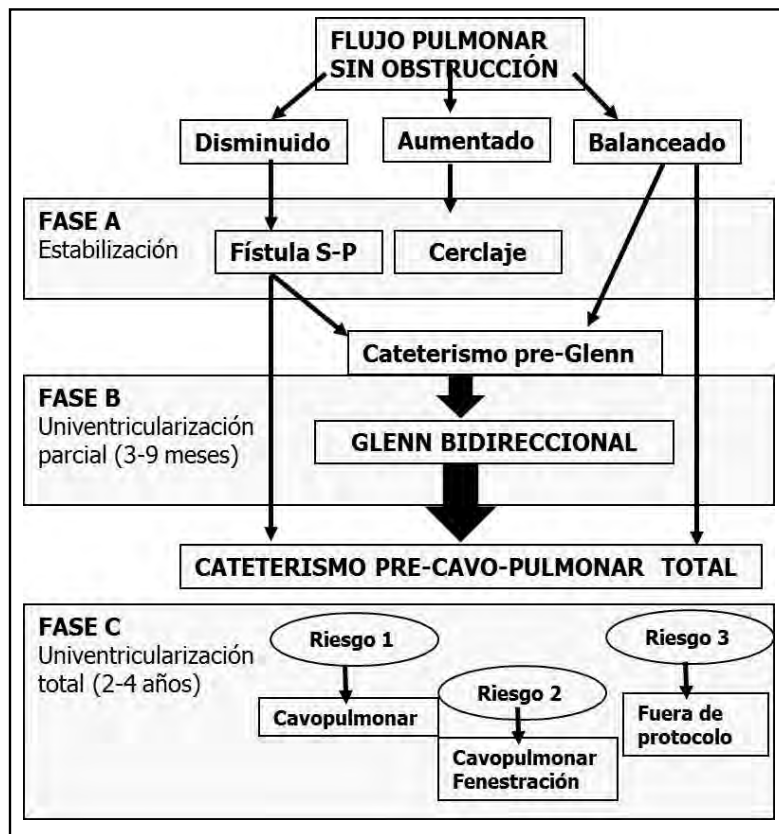


Fig. 3.82 A. Tratamiento del VU sin obstrucción (Cardioatrio.com, modificado).

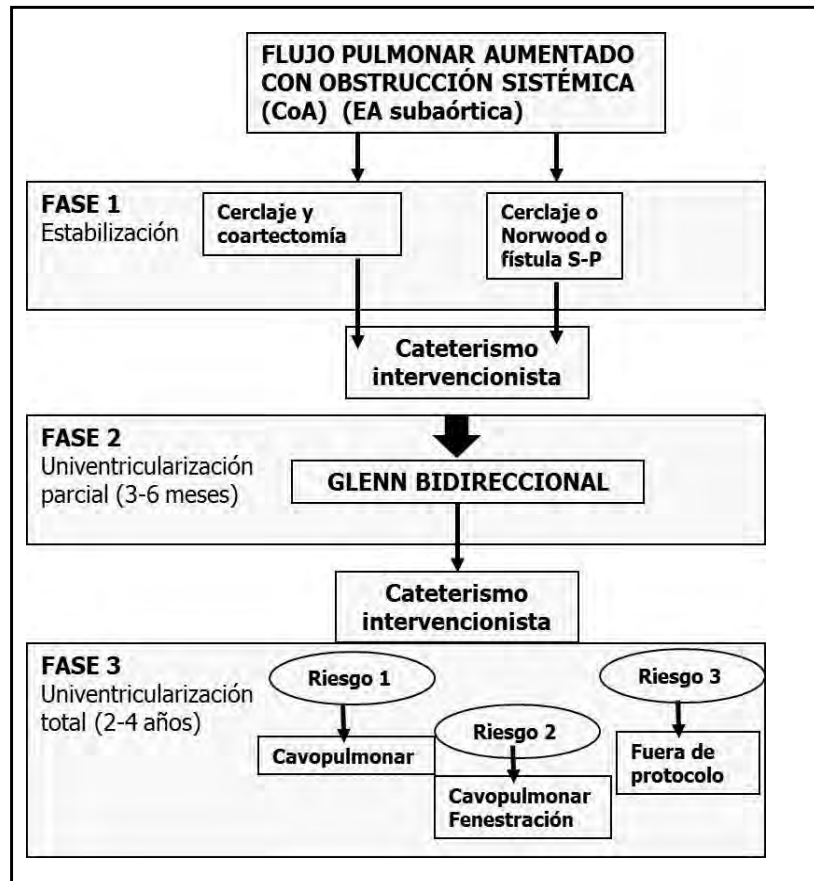


Fig. 3.82 B. Tratamiento del VU con obstrucción (Cardioatrio.com, modificado).

## Referencias

- Adatia I, Kothari SS, Feinstein JA. Pulmonary hypertension associated with congenital heart disease. Pulmonary vascular disease. *Chest* 137:52-62, 2010.
- Ajami G et al. Persistent truncus arteriosus with intact ventricular septum: Clinical, hemodynamic and short-term surgical outcome. *Iran J Pediatr* 25(5):e2081, 2015.
- Alsoufi B et al. Influence of morphology and initial surgical strategy on survival of Infants with tricuspid atresia. *Ann Thorac Surg* 100(4):1403-9, 2015.
- Amato JJ, Douglas WI, James T, Desai U. Coarctation of the aorta. *Ann Sem Thorac Pediatr Card Surg* 3:125-141, 2000.
- Anderson RH et al. Tetralogía de Fallot: consideraciones nosológicas, morfológicas y morfogenéticas. *Cardiol Young* 23(6):858-866, 2013.
- Apostolopoulou SC et al. Pulmonary vasodilator therapy in tetralogy of Fallot with pulmonary atresia and major aortopulmonary collaterals: case series and review of literature. *Cardiol Young* 27(9):1861-1864, 2017.
- Bailliard F, Anderson RH. Tetralogía de Fallot. *Orphanet J Rare* 4:2, 2009.
- Bullock F. Closing the patent duct: context and controversy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2017. doi: 10.1136/archdischild-2017-313593.
- Caicedo Cuenca LM, Caicedo Ayerbe VM. Cap. XIV. Cardiopatías congénitas en niños: [www.b.digital.unal.edu](http://www.b.digital.unal.edu)



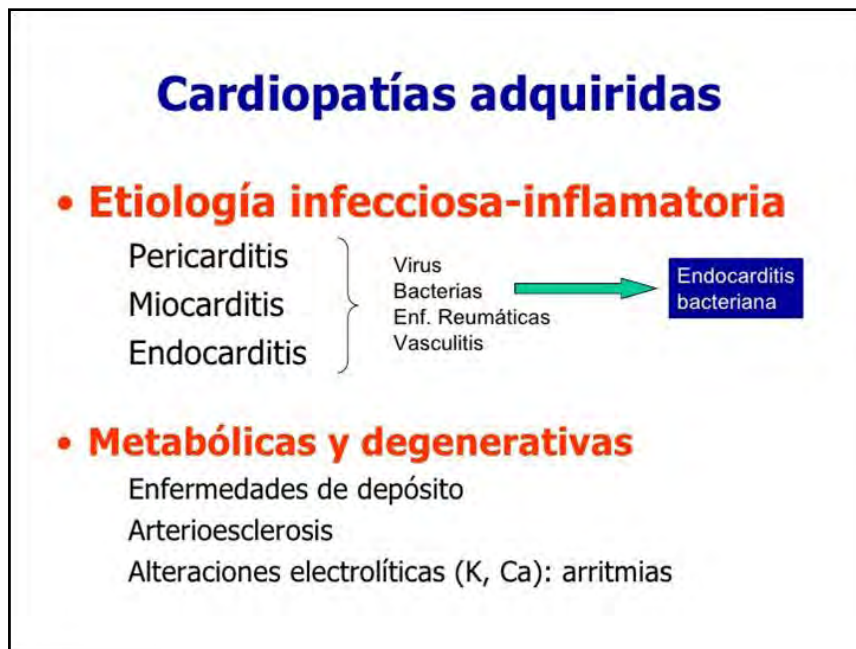
- Calderón-Colmenero J, Sandoval Zárata J, Beltrán Gámez M. Hipertensión pulmonar asociada a cardiopatías congénitas y síndrome de Eisenmenger. Arch Cardiol Mex 85(1):32-49, 2015.
- Calkoen EE et al. Defecto septal auriculoventricular: desde el desarrollo embrionario hasta el seguimiento a largo plazo. Int J Cardiol 202:784-795, 2016.
- Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. Elsevier, 2009.
- Carminati et al. Echocardiographic assessment after surgical repair of Tetralogy of Fallot. Front Pediatr 3:3, 2015.
- Cassalett Bustillo G, Carrillo Angel GA, Franco Rivera JA. Estenosis pulmonar. Cap. XIV. Cardiopatías congénitas en niños: [www.bdigital.unal.edu](http://www.bdigital.unal.edu)
- Cazzaniga M, Vázquez Martínez JL. Atresia tricuspídea y corazón univentricular. Cap. 28. Protocolos secardioped, 2010.
- Centella Hernández T et al. Coartación de aorta. Interrupción del arco aórtico. Cir Cardio 21:97-106, 2014.
- Crucean A et al. Reevaluación del síndrome del corazón izquierdo hipoplásico desde una perspectiva evolutiva y morfológica. Orphan J Rare 12(1):138, 2017.
- D'Alto M, Mahadevan VS. Pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease. Eur Resp Rev 126:328-337, 2012.
- Daliento L, Somerville P, Presbitero P, Menti L, Brach-Prever S, Rizzoli G, et al. Eisenmenger syndrome. Factors relating to deterioration and death. Eur Heart J 19:1845-1855, 1998.
- Demir T Ozlunc F, Eroglu AG et al. Outcome for patients with isolated atrial septal defects in the oval fossa diagnosed in infancy. Cardiol Young 18(1):75-78, 2008.
- Díaz G, Fernández O, Manrique F. Transposición completa de grandes arterias. En: Díaz G, Sandoval N, Carrillo G, Vélez JF (eds.). Cardiología Pediátrica. 1ª edición. Bogotá: McGraw-Hill p. 600-620, 2003.
- Díaz Góngora GF, Sandoval Reyes NF, Vanegas Gascón E. Conexión venosa pulmonar anómala total. Cap. XIV. Cardiopatías congénitas en niños: [www.bdigital.unal.edu](http://www.bdigital.unal.edu)
- Diller GP et al. Presentation, survival prospects, and predictors of death in Eisenmenger syndrome: a combined retrospective and case-control study. Eur Heart J 27:1737-1742, 2006.
- Downing TE, Kim YY. Tetralogy of Fallot: General Principles of Management. Cardiol Clin 33(4):531-541, 2015.
- Duro RP et al. Anatomophysiologic basis of tetralogy of Fallot and its clinical implications. Rev Port Cardiol:591-630, 2010.
- Elsayed YN, Fraser D. Patent ductus arteriosus in preterm infants, Part 1: Understanding the pathophysiologic link between the patent ductus arteriosus and clinical complications. Neonatal Netw 36(5):265-272, 2017.
- Epstein ML. Congenital stenosis and insufficiency of the tricuspid valve. In: Allen AD, Gutegell HP, Clark HP, Driscoll DJ (eds.). Moss and Adams heart disease in infants, children and adolescents. Baltimore. Williams & Wilkins p 810-816, 2001.
- Espinoza J. Fetal MRI and prenatal diagnosis of congenital heart defects. Lancet 20;393(10181):1574-1576, 2019.
- Fathallah M, Krasuski RA. Pulmonic valve disease: Review of pathology and current treatment options. Current Cardiol Rep 19(11):108, 2017.
- Fernández Gómez OM, Manrique Rincón FL. Coartación aórtica. Cap. XIV. Cardiopatías congénitas en niños: [www.bdigital.unal.edu](http://www.bdigital.unal.edu)
- Ferreira MS et al. Conexión venosa pulmonar anómala total. Rev Port Cir Cardiorac Vasc 19(1):11-16, 2012.
- Finch Ana D. La importancia de la ecocardiografía fetal en la detección y el manejo de las malformaciones cardiacas congénitas. Rev Esp Cardiol 59(Supl 3):23-28, 2006.
- Florez Cabeza ME. Cap. XIV. Cardiopatías congénitas en niños: [www.bdigital.unal.edu](http://www.bdigital.unal.edu)

- Fragoso C, Cadavid E, García A. Estenosis valvular aórtica. En: Díaz G et al. (Ed). *Cardiología Pediátrica*. 1ª edición. McGraw-Hill, p. 635-650, 2003.
- Franco Rivera JA, Carrillo Angel, GA, Cassalet Bustillo G. Canal auriculoventricular. Cap. XIV. *Cardiopatías congénitas en niños*: www.bdigital.unal.edu
- Fraser CD, Carberry KE. Congenital heart disease. In: Townsend CM Jr, Beauchamp RD, Evers BM, Mattox KL, eds. *Sabiston Textbook of Surgery*. 19th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, chap. 59, 2012.
- Galié N et al. Breathe-5. Bosentan therapy in patients with Eisenmenger syndrome: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Circulation* 114:48-54, 2006.
- Gallo D et al. Computational modelling in congenital heart disease: Challenges and opportunities. *Int J Cardiol* 1;276:116-117, 2019.
- García Guevara C et al. Valor de la vista ecocardiografía de los tres vasos en el pesquiasaje de cardiopatías congénitas. <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v4n1/rgc020110>
- García ML, Izquierdo Riezu A, Pastor EJ. Estenosis aórtica: valvular, subvalvular y supra valvular. Cap 21. [www.scielo.cl/scielo.php?sci](http://www.scielo.cl/scielo.php?sci)
- García Torres A, Vélez Moreno JF. Estenosis aórtica. Cap. XIV. *Cardiopatías congénitas en niños*: www.bdigital.unal.edu
- Geva T, Martins JD, Wald RM. Atrial septal defects. *Lancet* 383(9932):1921-1932, 2014. [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725467](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24725467).
- González Trujillo ML y col. Factores de riesgo asociados a las cardiopatías congénitas. *Medicentro Electrón*, 2011 <http://www.medicentro.sld.cu>
- Gupta SK et al. Clarificación de la anatomía y fisiología de la conexión venosa sistémica totalmente anómala. *Ann Pediatr Cardiol* 10(3):269-277, 2017.
- Hagler DJ, Edwards WD. Univentricular atrioventricular connection. En Moss and Adams. *Heart disease in infants, children and adolescents*. Sixth edition. 2001.
- Hanslik A et al. Predictors of spontaneous closure of isolated secundum atrial septal defect in children: a longitudinal study. *Pediatrics* 118(4):1560-1565, 2006.
- Heredia MF. Ventrículo único: cirugía de Glenn y Fontan. *Rev Latinoamer Tecnol Extracorp* XIV, 2: 7-25, 2007.
- Holst KA et al. Ebstein's Anomaly. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 15(2):138-144, 2019.
- Hopkins WE, Waggoner AD. Severe pulmonary hypertension without right ventricular failure: the unique hearts of patients with Eisenmenger syndrome. *Am J Cardiol* 89:34-38, 2002.
- Información sobre la cardiopatía congénita de la válvula pulmonar. España: Medtronic Ibérica S. A. 2010.
- Insa Albert B, Malo Concepción P. Comunicación interventricular. Sección de Cardiología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia
- Jaquiss R, Imamura M. Single ventricle physiology: surgical options, indications and outcomes. *Curr Opin Cardiol* 24: 113-118, 2009.
- Jensen B et al. Desarrollo del septo auricular en relación con la anatomía posnatal y las comunicaciones interauriculares. *Heart* 103(6):456-462, 2017.
- Kirklin J, Barrat-Boyes B. Aortic atresia and other forms of hypoplastic left heart physiology. In: Kirklin J. *Cardiac Surgery*. 3ed. New York: Churchill Livingstone:1377-1400, 2013.
- Lalezari S et al. El tracto de salida en la trasposición de las grandes arterias: un estudio anatómico y morfológico. *Ann Thorac Surg* 88(4):1300-5, 2009.
- Manrique Rincón FL, Fernández Gómez OM. Tronco arterial común. Cap. XIV. *Cardiopatías congénitas en niños*, www.bdigital.unal.edu
- Manuel V et al. Anomalía de Ebstein. *Rev Port Cardiol* 34(10):607-612, 2015.
- Marcos Alonso S. Ventrículo único, 2011. [Cardioatrio.com](http://Cardioatrio.com)

- Marelli AJ. Congenital heart disease. In: Goldman L, Schafer AI, eds. Goldman's Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, chap. 69, 2016.
- Mavroudis C, Backer CL. Transposition of the great arteries. En: Mavroudis C, Backer CL (eds.). Pediatric Cardiac Surgery. 3rd edition. Chicago, Mosby p. 442-475, 2003.
- Medrano C, Zavanella C. Ductus arterioso persistente (en el niño a término) y ventana aortopulmonar. Unidad de Cardiología Pediátrica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.
- Moore K, Persaud T. Embriología humana con orientación clínica. Ed. Panamericana, el desarrollo del ser humano. 7ma ed. Madrid. Elsevier: 368-375, 2010.
- O'Byrne ML et al. Transcatheter device closure of atrial septal defects: more to think about than just closing the hole. Current Opin Cardiol, 2017.
- Pascual Concepción P. Comunicación interventricular. Protocolos diagnósticos y terapéuticos, [www.secardiolped.org](http://www.secardiolped.org)
- Peixoto Ferraz de Campos et al. Síndrome de Eisenmenger. Autops Rep 7(1):5-7, 2017.
- Penny DJ, Anderson RH. Other forms of function univentricular hearts. Paediatric Cardiology. 11th edition. Churchill Livingstone. Chapter 31:665-696. ISBN: 978-0-7020-3064-2, 2010.
- Perich Durán RM. Cardiopatías congénitas más frecuentes. Pediatr Integral XII (8):807-818, 2008.
- Prakash SK et al. Una hoja de ruta para investigar la base genética de la válvula aórtica bicúspide y sus complicaciones. J Am Coll Cardiol 64(8):832-839, 2014.
- Rathgeber S et al. Resultados de la perforación por radiofrecuencia para atresia pulmonar y septum ventricular intacto: Experiencia de Centro Único. Pediatr Cardiol 38 (1):170-175, 2017.
- Restivo A et al. La malformación de Eisenmenger: un estudio morfológico. Cardiol Young 26(2):269-279, 2016.
- Rodríguez Fernández M, Villagrà Blanco F. Tetralogía de Fallot: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Cardiología. Cap 2, p. 317-331.
- Ronderos M, Piñeros D, García A. Estenosis pulmonar. En: Cardiología Pediátrica. Diaz G et al. (Eds). McGraw Hill. Bogotá p. 653-665, 2003.
- Rubio L, Deiros M, del Cerro MJ, García G, Rodríguez R, Moreno F. Ecografía tridimensional: experiencia preliminar en las cardiopatías congénitas. Anales Españoles de Pediatría 69: 141-146, 2008.
- Sachdeva S et al. Anatomic repair of congenitally corrected transposition of the great arteries: Single-center intermediate-term experience. Pediatr Cardiol, 2017. doi: 10.1007/s00246-017-1715-5.
- Sadineni RT et al. Prenatal sonographic diagnosis of hypoplastic left heart syndrome. Int J Appl Basic Med Res 7(3):213-215, 2017.
- Sadler TW. Lagman Embriología Médica con orientación clínica, 8va ed., 2010.
- Sahayaraj RA et al. Impresión 3D para modelar la reparación quirúrgica de la transposición compleja corregida congénitamente de las grandes arterias. World J Pediatr Congenit Heart Surg, 2017. doi: 10.1177/2150135117704655.
- San Luis Miranda, Arias-Monroy LG y col. Persistencia del conducto arterioso. Rev Med Inst Seg Soc 50(4):453-463, 2012.
- Sandoval Reyes NF, Carrillo Angel GA, Díaz Góngora GF, Franco Rivera JA. Atresia tricuspídea. Cap. XIV: Cardiopatías congénitas en niños: [www.bdigital.unal.edu](http://www.bdigital.unal.edu)
- Santos de Soto J. Temas de actualización en cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas. Rev Esp Cardiol Supl 5:77-89, 2008.
- Spicer DE et al. Defecto septal ventricular. Orphanet J Rare Dis 9:144, 2014.
- Spies C, Ujivari F, Schrader R. Transcatheter closure of a 22 mm patent ductus arteriosus with Amplatzer atrial septal occluder. Cateter Cardiovasc Inter 64(3):352-355, 2005.
- Staper Ortega CM. Ductus arterioso persistente. Cap. XIV. Cardiopatías congénitas en niños: [www.bdigital.unal.edu](http://www.bdigital.unal.edu)

- Tracy E et al. Quantification of the area and shunt volume of multiple, circular, and noncircular ventricular septal defects: A 2D/3D echocardiography comparison and real time 3D color Doppler feasibility determination study. *Echocardiography*, 2017.
- Traisisilp K et al. Prenatal differentiation between truncus arteriosus (Types II and III) and pulmonary atresia with ventricular septal defect. *Ultrasound Obstet Gynecol* 46(5):564-570, 2015.
- Turner DR et al. Cierre de defecto septal auricular secundario con ocluser septal Amplatzer: un estudio prospectivo, multicéntrico, postaprobación. *Circ Cardiovasc Interv* 10(8), 2017.
- Turon-Viñas A et al. Características y resultados de la trasposición de grandes arterias en el período neonatal. *Rev Esp Cardiol* 67(2):114-119, 2014.
- University of Maryland Medical Center. Cardiopatías congénitas. Overview. Baltimore: UMMC; 2012. [http://www.umm.edu/esp\\_ency/article/001114.htm](http://www.umm.edu/esp_ency/article/001114.htm)
- Valente AM, Geva T. How to image repaired Tetralogy of Fallot. *Circ Cardiovasc Imaging* 10(5), 2017.
- van den Akker NM et al. Tetralogía de Fallot y alteraciones en la señalización del factor de crecimiento endotelial vascular. *Circ Res* 100(6):842-849, 2007.
- Vanegas Gascón E, Correa Ortiz JR, Núñez Ricardo FJ. Tetralogía de Fallot. Cap. XIV. Cardiopatías congénitas en niños: [www.bdigital.unal.edu](http://www.bdigital.unal.edu)
- Vélez Moreno JF, Echeverri Leal ML. Trasposición de grandes arterias. Cap. XIV. Cardiopatías congénitas en niños: [www.bdigital.unal.edu](http://www.bdigital.unal.edu)
- Webb GD et al. Congenital heart disease. In: Mann DL et al. eds. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, chap. 62, 2015.
- Wolf D, Daniels O. Management of valvar aortic stenosis. *Pediatr Cardiol* 23:375-377, 2002.
- Yeo L, Romero R. Prenatal diagnosis of hypoplastic left heart and coarctation of the aorta with color Doppler FINE. *Ultrasound Obstet Gynecol* 50(4):543-544, 2017.
- Zhao Y et al. Supervivencia prenatal y postnatal de la tetralogía fetal de Fallot : un metanálisis de los resultados perinatales y los trastornos genéticos asociados. *J Ultrasound Med* 35 (5): 905-915, 2016.
- Zunzunegui Martínez JL, Briales Casero C. Síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. Cap 31: 443-451: [www.secardioped.org/protocolos](http://www.secardioped.org/protocolos).

Las **cardiopatías adquiridas** pueden ser de etiología *infecciosa*: endocarditis bacteriana; *metabólicas*: enfermedades de depósito; *degenerativas*: arterioesclerosis y *alteraciones electrolíticas*: arritmias (cuadro 4.1).



Cuadro 4.1 Cardiopatías adquiridas (slideshare).

**I. Cardiopatías adquirida infecciosas:**

1. Endocarditis
2. Miocarditis
3. Pericarditis

1. **Endocarditis infecciosa (EI):** el endotelio cardíaco es invadido por bacterias, hongos, virus. La EI es una infección del endocardio predominantemente valvular, secundaria a la colonización por vía hematológica de microorganismos como bacterias, clamidias, rickettsias, micoplasmas, hongos o virus.

A pesar de los diferentes adelantos para el diagnóstico/tratamiento y conductas de prevención, la mortalidad se mantiene elevada y su incidencia no ha cambiado en las últimas tres décadas. La EI es la enfermedad del corazón que exige la máxima colaboración multidisciplinaria ya que convoca a internistas, cardiólogos, cardiocirujanos, infectólogos, hematólogos, neurólogos, intensivistas, etc. La diversidad

de su presentación clínica hace sospechar una gama de otras enfermedades clínicas: infecciosas, reumáticas, autoinmunitarias, malignas y muchas veces se pierde la oportunidad de llegar al diagnóstico antes de que aparezcan las complicaciones.

**Etiología:**

- Bacterias: estreptococo (*viridans*: extracciones dentales, *bovis*: ancianos, *mitio*, *sanguis*, *mutans*, *anginosus*, *salivarius*); estafilococo (*aureus*: drogadictos); enterococos: ancianos.

- Hecek (*Haemofus*).

- Coxiella y brucella: quirúrgico.

- Hongos.

- Virus.

Desarrolla vegetaciones endocárdicas valvulares y murales (figs. 4.1-4.2).

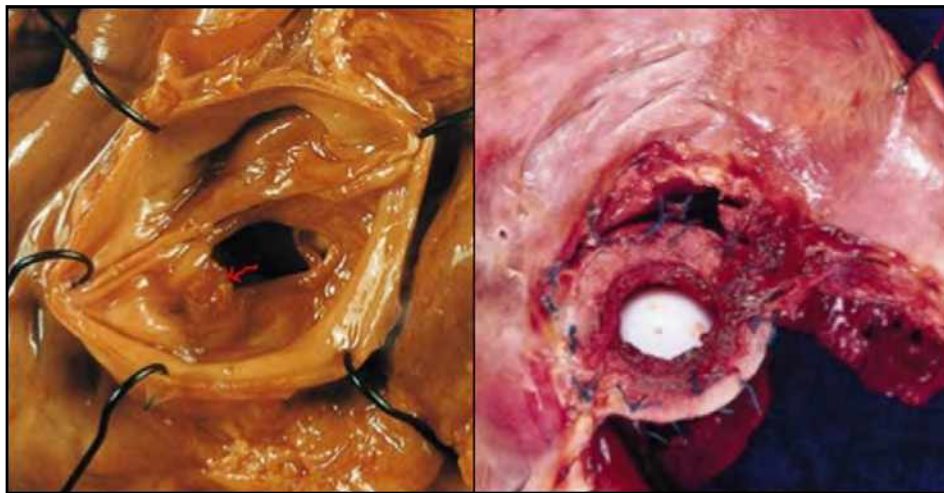


Fig. 4.1 Endocarditis bacteriana (Farreras-Rozman).

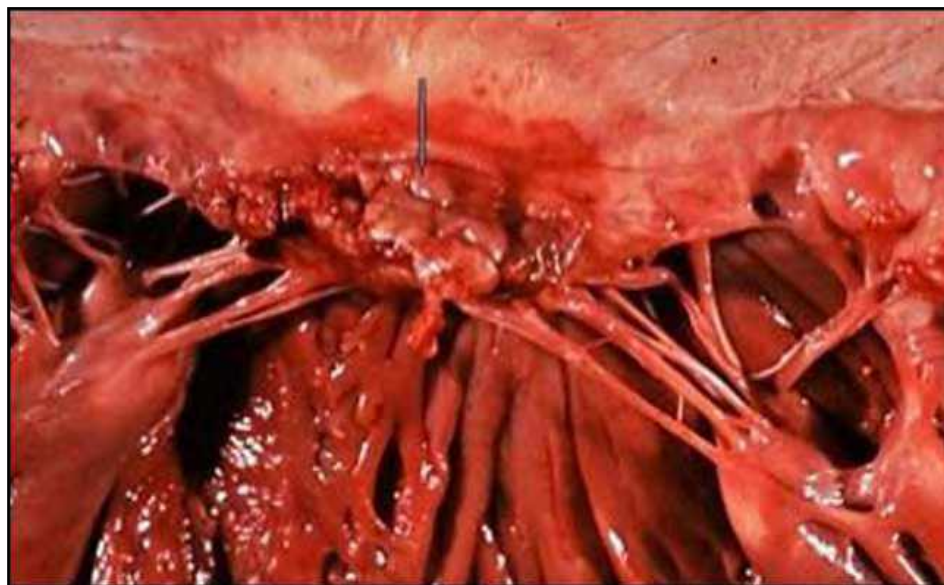


Fig. 4.2 Endocarditis bacteriana (slideshare).

**Localización:** tricúspide (92%), mitral (41%), aórtica (38%) (fig. 4.3).

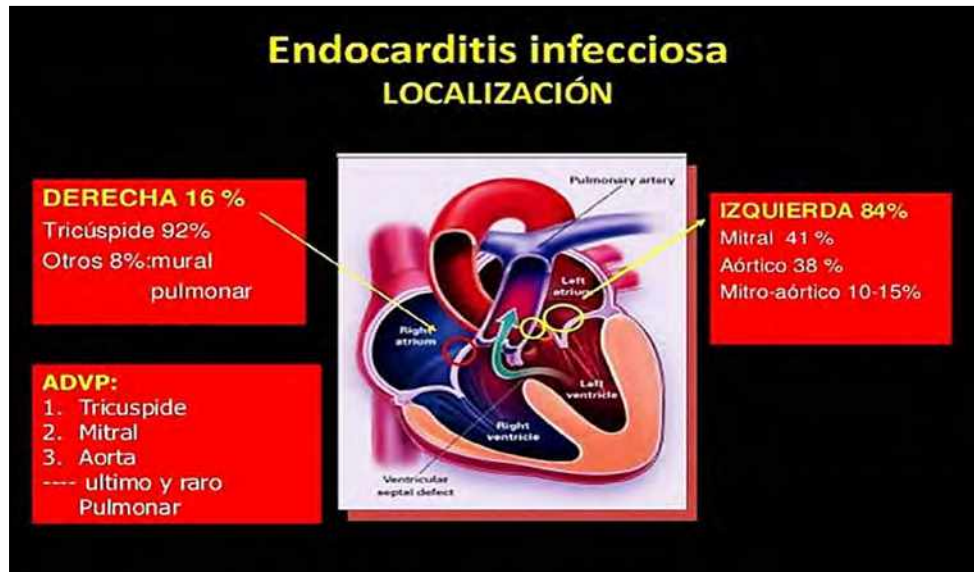


Fig. 4.3 Localización de la endocarditis infecciosa (slideshare).

**Fisiopatología:** en la **Figura 4.4** se ve la secuencia desde la lesión endotelial hasta las manifestaciones cardíacas y extracardíacas.

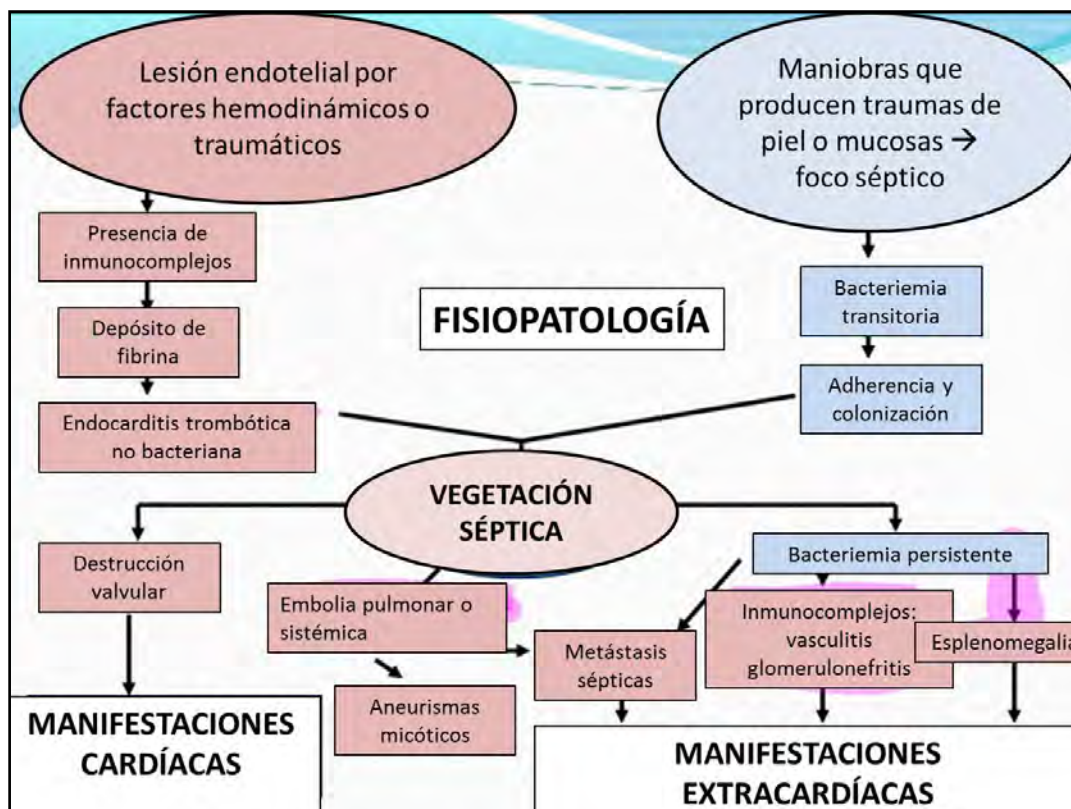


Fig. 4.4 Fisiopatología de la endocarditis (slideshare).

**Factores de riesgo:**

- Portador de válvula protésica.
- Cardiopatía congénita no reparada.
- Valvulopatía reumática.

- Miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
- Prolapso de válvula mitral.
- Hemodiálisis.
- Diabetes.
- HIV.
- Drogas endovenosas.

**Clínica:**

**Manifestaciones generales:** fiebre, astenia, lumbalgia, artromialgias, artralgias.

**Manifestaciones cardíacas:** soplo, signos de insuficiencia cardíaca, anemia, fiebre, trastornos de conducción, pericarditis.

**Manifestaciones extracardíacas:** hemorragias subungueales, petequias, nódulos de Osler.

**Criterios de Duke:** histología de la vegetación o cultivo del émbolo o absceso intracardíaco.

**Criterios mayores:**

a. *Criterios patológicos:* histología de la vegetación o cultivo del émbolo intracardíaco.

b. *Criterios clínicos:* 2 mayores, 1 mayor y 2 menores, 5 menores.

**Criterios menores:**

c. *Predisposición* (afectación cardíaca previa).

d. *Fiebre alta.*

e. *Fenómenos vasculares:* embolias, infartos, aneurismas, hemorragias.

f. *Fenómenos inmunitarios:* glomerulonefritis, nódulos de Osler (Fig. 4.5).

g. *Pruebas microbiológicas.*

g. *ECO compatible.*



Fig. 4.5 Nódulos de Osler (slideshare).

**Diagnóstico:**

- Historia de procedimientos dentales, amigdalectomía.
- Clínica: fiebre, cansancio, palidez, esplenomegalia, soplo cardíaco.
- Laboratorio: estudios microbiológicos: hemocultivo positivo, anemia, leucocitosis.



- ECG: taquicardia sinusal, bajo voltaje, bloqueos, cambios en segmento ST.
- Ecocardiograma: vegetaciones, valoración de la disfunción valvular, complicaciones y tratamiento quirúrgico.
- Rx tórax: infiltrados pulmonares, embolias sépticas, congestión, cardiomegalia (**Fig. 4.6**).

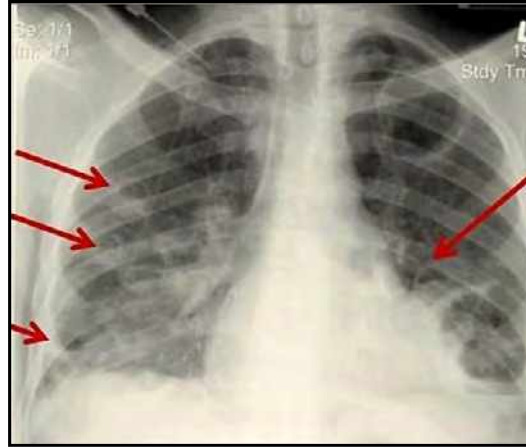


Fig. 4.6 Rx de la endocarditis infecciosa (slideshare).

**Tratamiento** endocarditis bacteriana:

- Antibióticos (4-6 semanas).
- Cirugía: urgencia: válvula aórtica o mitral con insuficiencia severa o pobre tolerancia hemodinámica; infección no controlada; prevención de embolismo

**2. Miocarditis:** inflamación focal o difusa del tejido miocárdico con signos de degeneración y necrosis no consecutiva a isquemia miocárdica (**Fig. 4.7**).

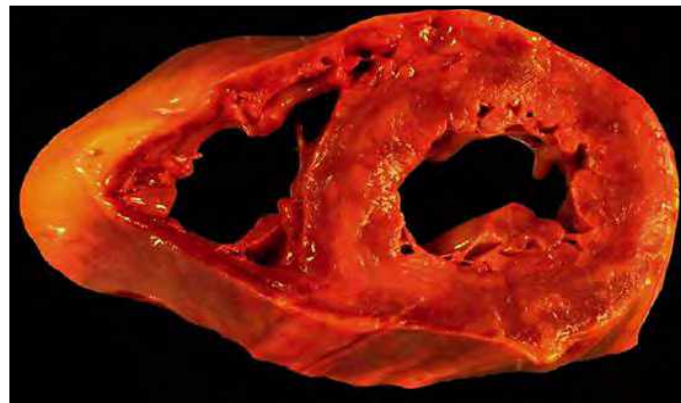


Fig. 4.7 Miocarditis (slideshare).

**Etiología:**

- Virus: Coxsackie, adenovirus, echovirus, CMV, VIH.
- Bacterias: micobacterias, estreptococos, micoplasma pneumoniae.
- Hongos: aspergillus, candida, criptococo, histoplasma.
- Parásitos: schistosoma.
- Protozoos: Trypanosoma cruzi.
- Toxinas: antraciclina, cocaína, interleukina-2.

- Hipersensibilidad: sulfamidas, cefalosporinas, diuréticos, antidepresivos cíclicos.
- Síndromes inmunológicos: fiebre reumática, enfermedad de Kawasaki, miocarditis de células gigantes, colagenopatías, granulomatosis de Wegener, sarcoidosis.

**Clínica:** síntomas generales (fiebre, decaimiento), hepatomegalia, esplenomegalia, cardiomegalia, insuficiencia cardíaca congestiva (fig. 4.8).

CLÍNICA DE LA MIOCARDITIS				
Síntomas generales	Hepatomegalia	Esplenomegalia	Cardiomegalia	Insuficiencia cardíaca
				

Fig. 4.8 Clínica de la miocarditis bacteriana (slideshare).

**Diagnóstico:**

- Clínica.
- ECG: bloqueo AV o de ramas del haz de His, arritmias auriculares o ventriculares.
- Rx: cardiomegalia.
- Laboratorio: proteína C reactiva, IgM, enzimas cardíacas.

**Tratamiento**

- Miocarditis bacterianas: antibióticos.
- Miocarditis virales: alivio sintomático.
- Insuficiencia cardíaca: diuréticos, inotrópicos.
- Miocarditis autoinmunes/eosinofílicas: corticoides, inmunosupresores.

**Conclusiones:** la miocarditis es una enfermedad inflamatoria cardíaca que se produce principalmente por infecciones virales o procesos autoinmunitarios. Después de una miocarditis aguda, el proceso inflamatorio se resuelve de modo espontáneo en la mayoría de los pacientes después de 1-4 meses. Sin embargo, a veces la respuesta inmunitaria no logra eliminar el agente infeccioso y el proceso inflamatorio no se resuelve, con lo que se produce un daño en el miocardio. La biopsia endomiocárdica permite esclarecer la causa de la enfermedad y se puede iniciar tratamientos específicos, además del tratamiento estándar para la insuficiencia cardíaca.

**3. Pericarditis:**

- **Pericarditis aguda:** requiere que se cumplan al menos de 2 de los siguientes criterios: dolor torácico típico (agudo y pleurítico que mejora con la posición sentada o inclinada hacia adelante), frote pericárdico, cambios electrocardiográficos sugestivos (elevación difusa del segmento ST o depresión del segmento PR) y la presencia de derrame pericárdico nuevo o empeoramiento de un derrame previo.
- **Pericarditis crónica:** dura más de 3 meses. A su vez, las pericarditis pueden ser secas, frías o efusivas.

**Etiología:**

- Viral (más frecuente).

- Fiebre reumática aguda.
- Infección bacteriana: *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*.
- TBC.
- Cirugía cardíaca.
- Colagenopatías.

**Clínica:**

- Dolor precordial.
- Frote pericárdico.
- Antecedentes de infecciones respiratorias.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- Fiebre alta.
- Taquicardia, disnea, signos de taponamiento.

**Rx:** cardiomegalia (Fig. 4.9).

**Eco:** es esencial para la detección de derrame pericárdico y evaluar la cardiopatía estructural concomitante. Los derrames pericárdicos en su mayoría (90%) son secundarios a neoplasias, tuberculosis y mixedema.

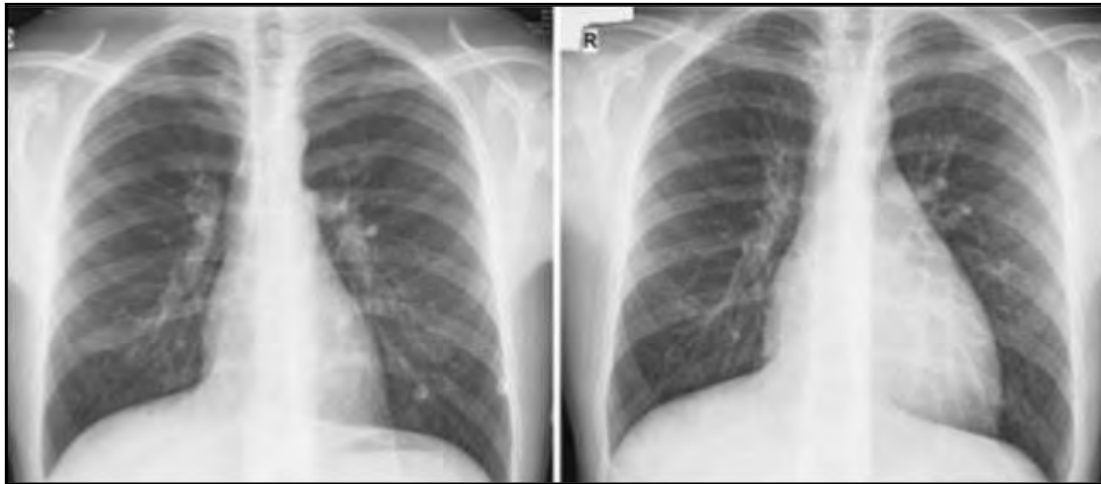


Fig. 4.9 Rx de la pericarditis (slideshare).

**Laboratorio:** cultivos virales.

**Tratamiento:**

- Pericardiocentesis.
- Salicilatos, corticoides, inmunosupresores.
- Taponamiento cardíaco: drenaje.
- Pericarditis purulenta: antibióticos IV: 4-6 semanas.

**II. Cardiopatías adquiridas metabólicas:**

**1. Amiloidosis:** enfermedad multisistémica causada por depósito de *amiloide*. El corazón no es capaz de relajarse por completo y llenarse. Aunque el corazón se puede contraer de forma adecuada, el aporte de sangre al resto del organismo es menos eficiente de lo normal, ya que existe un problema de llenado. Está causada por el depósito extracelular de proteína autóloga en una conformación fibrilar en hoja plegada  $\beta$  insoluble anormal.

**Etiología:** depósito extracelular de amiloide (Fig. 4.10).

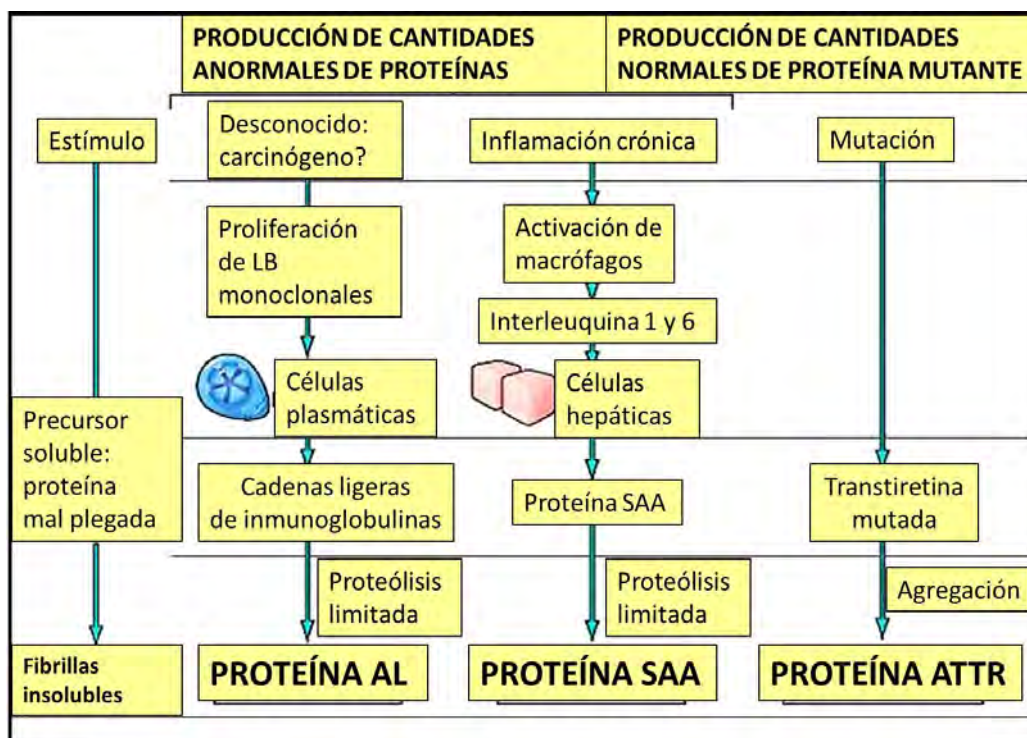


Fig. 4.10 Amiloidosis (Robbins).

Tipos:

- **Amiloidosis primaria (AL):** no es hereditaria. Los pacientes con amiloidosis AL tienen una alteración de base. En condiciones normales, las células de la médula ósea producen anticuerpos contra sustancias externas potencialmente dañinas, como virus o bacterias. En personas sanas, esos anticuerpos se degradan una vez han hecho su función y se ha conseguido superar la infección. En los pacientes con AL, se producen cadenas ligeras malformadas en exceso, que al no poder ser eliminadas, se acumulan en los órganos.

- **Amiloidosis secundaria (AA):** la proteína que produce el depósito es la proteína amiloide sérica A. Se trata de una proteína de la sangre, cuyos niveles se elevan cuando existe una enfermedad inflamatoria o infecciosa durante un tiempo muy prolongado.

- **Amiloidosis hereditaria por transtiretina (ATTRmut):** (§ 4.11-4.12-4.13).

Los pacientes que padecen esta enfermedad presentan un defecto genético (mutación) por el que una proteína denominada transtiretina es defectuosa. Varias mutaciones en los genes, como la TTR, el fibrinógeno y las apolipoproteínas A1 y A2, pueden ser las responsables de la amiloidosis hereditaria, pero en gran medida la causa más común de la amiloidosis variante ATTR es la mutación del gen de TTR que causa la neuropatía y, a menudo la afección cardíaca. Más de 100 variantes genéticas de TTR se asocian con la amiloidosis. La mayoría se presenta como un síndrome clínico de neuropatía periférica y autonómica progresiva. A diferencia de la ATTR de tipo salvaje o la variante Val122Ile, otra variante ATTR incluye depósitos de amiloide vítreos o depósitos en otros órganos.

Las mutaciones en el gen de la apolipoproteína A1 pueden ser responsables de la participación sistémica de la amiloidosis, provocando con frecuencia insuficiencia renal y hepática, aunque el compromiso cardíaco es bien reconocido.

## Amiloidosis hereditaria por TTR

- Es una enfermedad autosómica dominante hereditaria causada por los depósitos de Transtirretina (TTR) tanto mutante como salvaje en: sistema nervioso, tracto gastrointestinal, a nivel cardiaco, renal y ocular.

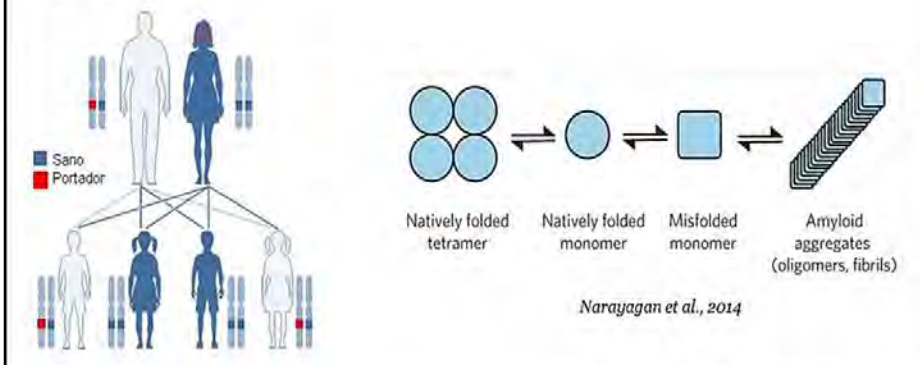


Fig. 4.11 Amiloidosis hereditaria por TTR (slideshare).

## Amiloidosis hereditaria por TTR

- Es una **enfermedad monogénica** asociada al gen de la TTR. La mutación más frecuente en la población española es la que genera el cambio de una Valina en posición 30 por una Metionina.

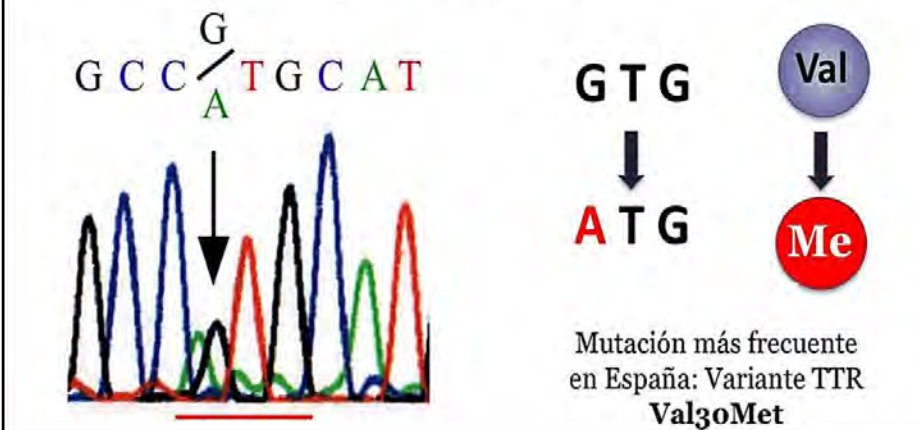
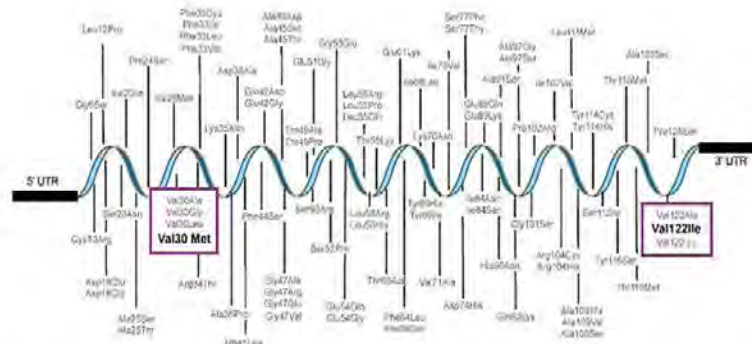


Fig. 4.12 Amiloidosis hereditaria por TTR (slideshare).

# Amiloidosis hereditaria por TTR



Se han identificado más de 100 mutaciones en el gen de la TTR asociadas a la hTTR. Algunas de ellas se han identificado en España: Glu89Gln, Glu89Lys, delVal122, Ser97Tyr, Val71Ala, Ile107Met, Val122Ile

Fig. 4.13 Amiloidosis hereditaria por TTR (slideshare).

- **Amiloidosis senil o amiloidosis por transtretina no mutada (ATTRwt):** es el tipo más frecuente de amiloidosis cardíaca y los depósitos están compuestos por transtretina normal. Aparece por una producción aumentada de TTR normal. Estos pacientes no tienen mutación genética. No se hereda ni se transmite a otros familiares y suele dar síntomas a partir de los 60 años. Afecta casi exclusivamente al corazón y en ocasiones los pacientes también tienen Síndrome de túnel del carpo. Los depósitos de amiloide ATTR se encuentran en la autopsia de aproximadamente el 25% de la población > 80 años.

### **Clínica:**

#### *Manifestaciones cardíacas:*

- Intolerancia al ejercicio e insuficiencia cardíaca progresiva. Puede haber pleural/pericárdico y arritmias auriculares. El síncope es común y un signo de mal pronóstico.
- Acumulación de amiloide septal imita a la miocardiopatía hipertrófica con obstrucción dinámica del tracto de salida del VI.
- Depósitos de amiloide dentro de la vasculatura miocárdica pueden provocar isquemia miocárdica mientras que los trombos auriculares son comunes. Puede aparecer fibrilación auricular.
- Trombos intracardíacos que pueden embolizar ocasionando ataques isquémicos transitorios o ACV.

#### *Manifestaciones generales (Fig. 4.14):*

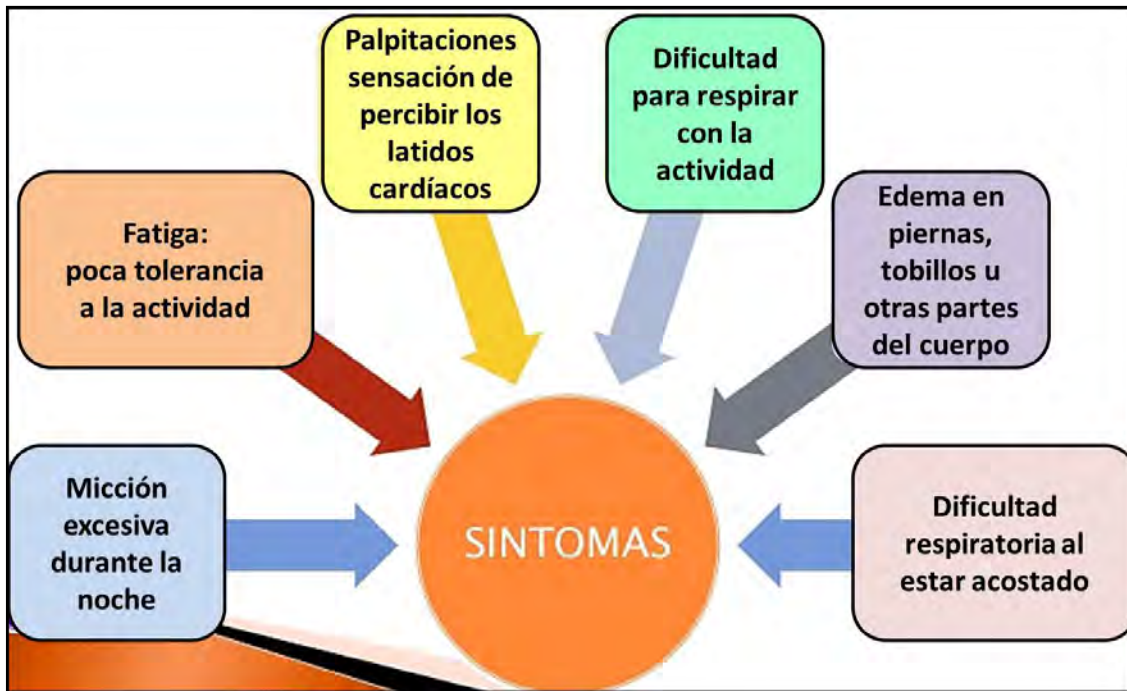


Fig. 4.14 Síntomas (slideshare).

**Diagnóstico:**

**Laboratorio:** elevación de los biomarcadores PNC y troponina cardíaca.

**ECG:** 50% de los pacientes con enfermedad cardíaca presentan bajos voltajes del QRS con mala progresión de la onda R en las derivaciones precordiales (patrón seudoinfarto). La combinación de un ECG con bajo voltaje y engrosamiento concéntrico de la pared ventricular es muy sospechoso de amiloidosis cardíaca. Otros hallazgos: bloqueo AV y de rama izquierda.

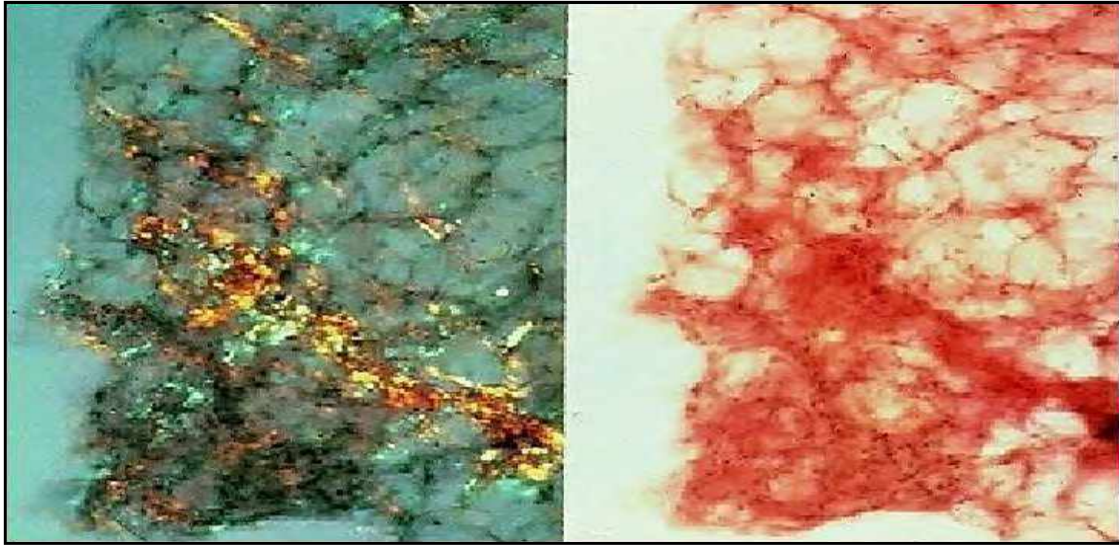
**Ecocardiografía:** engrosamiento concéntrico del VD, mala función biventricular en su eje longitudinal, con una fracción de eyección normal/casi normal y engrosamiento valvular; disfunción diastólica; miocardio moteado; dilatación biauricular

**Biomarcadores:** mediciones del PNC, su fragmento más estable, el N-terminal (NT-proBNP) y las troponinas cardíacas. La elevación de los marcadores de troponina es de mal pronóstico.

**Cardioresonancia magnética (RMC):** proporciona información morfológica y funcional de la amiloidosis cardíaca en una forma similar a la ecocardiografía, aunque esta última es superior para evaluar y cuantificar las anomalías diastólicas.

**Gammagrafía:** permite ver los depósitos viscerales.

**Biopsia endomiocárdica:** ha sido considerada el estándar de oro para demostrar los depósitos de amiloide en el corazón. Aunque el compromiso cardíaco puede deducirse en los pacientes con amiloidosis sistémica comprobada por las características clínicas, el ECG, el ecocardiograma, y los biomarcadores. En la práctica, la indicación más común de la biopsia endomiocárdica es diferencias entre la amiloidosis AL y la ATTR en los pacientes de mayor edad, de los cuales casi un 5% tiene gammapatía monoclonal no determinada. La presencia de depósitos de amiloide debe ser confirmada por tinción con Rojo Congo mientras que la inmunohistoquímica puede resultar útil para identificar el tipo fibrilar en alrededor del 60-70% de los casos (Fig. 4.15).



**Fig. 4.15 Amiloidosis** (slideshare).  
 Rojo Congo: pardo rojizo; luz polarizada: dicroismo verde.

**Tratamiento:** en general, la amiloidosis cardíaca tiene un mal pronóstico.

- *Tratamiento de la insuficiencia cardíaca.*
  - *Terapias para suprimir la producción del precursor de la proteína amiloide fibrilar: quimioterapia de la amiloidosis AL, y las nuevas estrategias para inhibir la formación de amiloide fibrilar o dirigida a los depósitos de amiloide o la estabilización de la proteína precursora: tafamidis o diflunisal.*
  - *Trasplante cardíaco, aunque rara vez es posible, puede ser muy exitoso en pacientes seleccionados.*
  - *Dispositivos terapéuticos: marcapasos o desfibriladores automáticos implantables.*
  - *Reducción de la producción del precursor de la proteína amiloide fibrilar :*
- En la amiloidosis AL, la terapia se dirige hacia cualquiera de las células plasmáticas clonales: *quimioterapia de combinación cíclica o terapia con dosis elevadas de trasplante autólogo de células madre.*
- *Corticoides.*

**2. Hemocromatosis:** está caracterizada por un excesivo depósito de hierro en una variedad de tejidos. La afección cardíaca sucede en un tercio de los pacientes con hemocromatosis y se produce como consecuencia de una acumulación de ferritina en el miocardio que induce una alteración en la función ventricular sistólica/diastólica y un sustrato arritmogénico.

**Clínica:** taquiarritmias auriculares, ventriculares, bloqueos AV y/o insuficiencia cardíaca congestiva.

**Diagnóstico:**

- *Dosajes de transferrina y ferritina sérica.*
- *Análisis de función hepática: identifica daño hepático.*
- *Resonancia magnética: forma rápida y no invasiva de medir el grado de sobrecarga de hierro en el hígado.*
- *Análisis de mutaciones genéticas: se recomienda hacer análisis de mutaciones del ADN en el gen HFE si tienes niveles altos de hierro en la sangre. Si estás considerando hacerte análisis genéticos de hemocromatosis, habla sobre las ventajas y las desventajas con tu médico o con el asesor en genética.*
- *Biopsia (Fig. 4.16): depósitos de hierro.*



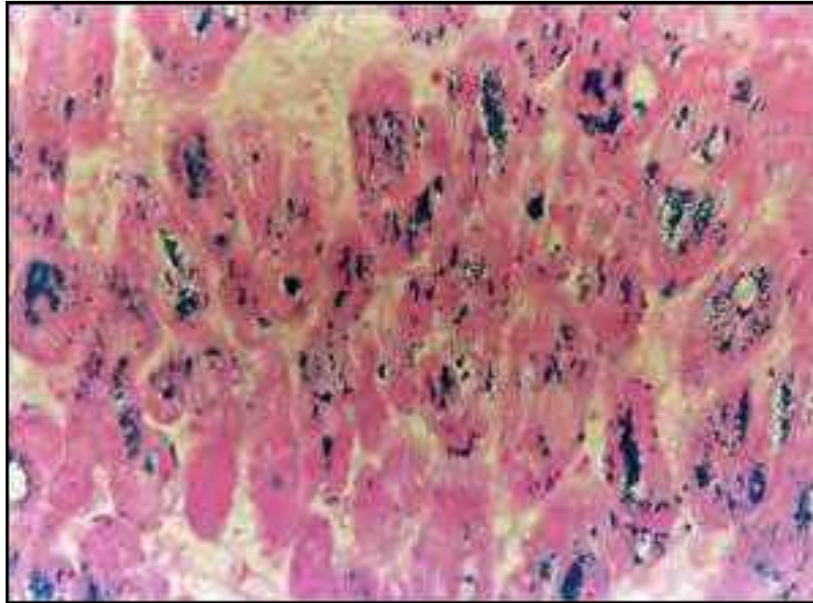


Fig. 4.16 Hemocromatosis. Tinción de Perls (Elsevier).

**Tratamiento:**

- Extracción periódica de sangre. Tratamiento quelante.

**Referencias**

- Adler Y. et al. Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases; Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 36(42):2921-64, 2015.
- Angelini A et al. Active versus borderline myocarditis: clinicopathological correlates and prognostic implications. Heart 87:210-215, 2002.
- Aretz HT et al. Myocarditis: a histopathologic definition and classification. Am J Cardiovasc Pathol 1:3-14, 1987.
- Bayer AS et al. Diagnosis and Management of infective endocarditis and its complications. Circulation 98:2936-48, 1998.
- Bowles NE et al. Detection of viruses in myocardial tissues by polymerase chain reaction: Evidence of adenovirus as a common cause of myocarditis in children and adults. J Am Coll Cardiol 42:466-472, 2003.
- Caforio AL et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Eur Heart J :2636-2648, 2013.
- Cahill TJ et al. Challenges in Infective Endocarditis. J Am Coll Cardiol 69(3):325-344, 2017.
- Calabrese F, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: microbiological and molecular biological aspects. Cardiovasc Res 60:11-25, 2003.
- Cooper LT. Myocarditis. N Engl J Med 360: 1526-1538, 2009.
- D'Elia E et al. Pericarditis constrictiva: una miopatología común para diferentes anatomías macroscópicas. J Cardiovasc Med (Hagerstown). 2019 Oct; 20 (10): 725-726, 2019.
- Di Salvo G, Habig G, Pervola V. Echocardiography predicts embolic events in infective endocarditis. J Am Coll Cardiol 37:1069-76, 2001.

- Dzungu JN et al. Cardiac transthyretin amyloidosis. *Heart* 98: 1546-1554, 2012.
- Durack DT, Lukes AS, Bright DK. New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. Duke Endocarditis Service. *Am J Med* 96:200-9, 1994.
- Evangelista A, González-Alujas MT. Echocardiography in infective endocarditis. *Heart*. 90:614-7, 2004.
- Fung G et al. Myocarditis. *Circ Res* 118(3):496-514, 2016.
- Gertz MA et al. Diagnosis, prognosis, and therapy of transthyretin amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 66:2451-2466, 2015.
- González-López E et al. Diagnosis and Treatment of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Progress and Hope. Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 70(11):991-1004, 2017.
- González-López E et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 36:2585-2594, 2015.
- Grogan M et al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol* 68:1014-1020, 2016.
- Habib G et al. Clinical presentation, aetiology and outcome of infective endocarditis. Results of the ESC-EORP EURO-ENDO (European infective endocarditis) registry: a prospective cohort study. *Eur Heart J* pii: ehz620, 2019.
- Hanna M et al. Progress in diagnosing and managing cardiac amyloidosis. *Cleve Clin J Med* 86(1):29-37, 2019.
- Hékimian G, Combes A. Myocarditis. *Rev Med Interne* 38(8):531-538, 2017.
- Imazio M et al. Controversial Issues in the Management of Pericardial Diseases. *Circulation* 121:916-28, 2010.
- Imazio M et al. Corticosteroids for recurrent pericarditis: high versus low doses: a nonrandomized observation. *Circulation* 118:667-71, 2008.
- Imazio M et al. Recurrent Pericarditis. *Prog Cardiovasc Dis* 59(4):360-368, 2017.
- Kasner M et al. Utility of speckle tracking imaging in the diagnostic of acute myocarditis, as proven by endomyocardial biopsy. *Int J Cardiol* 168: 3023-3024, 2013.
- Kearney MT et al. Viral myocarditis and dilated cardiomyopathy: mechanisms, manifestations, and management. *Postgrad Med J* 77:4-10, 2001.
- Kuhl U, Schultheiss HP. Viral myocarditis. *Swiss Med Wkly* 144:w14010, 2014.
- Levine MJ, Lorell BH, Diver DJ. Implications of echocardiographically assisted diagnosis of pericardial tamponade in contemporary medical patients: detection before hemodynamic embarrassment. *J Am Coll Cardiol* 17:59-65, 1991.
- Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: Current Trends in Diagnosis and Treatment. *Circulation* 113:676-890, 2006.
- Manolis AS et al. Cardiac amyloidosis: An underdiagnosed/underappreciated disease. *Eur J Intern M* 67:1-13, 2019.
- Oerlemans M et al. Cardiac amyloidosis: the need for early diagnosis. *Neth Heart J*. 2019 Nov; 27(11):525-536, 2019.
- Olson LJ et al. Endomyocardial biopsy in hemochromatosis: clinicopathologic correlates in six cases. *J Am Coll Cardiol* 13:116-120, 1989.
- Petti CA Jr, Fowler VG Jr. Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis. *Cardiol Clin* 21:219-33, 2003.
- Rapezzi C. et al. Cardiac amyloidosis: the great pretender. *Heart Fail Rev* 20: 117-124, 2015.
- Seidenberg PH, Haynes J. Pericarditis: diagnosis, management, and return to play. *Curr Sports Med Rep* 5:74-9, 2006.
- Short EM, Winke RA, Billingham ME. Myocardial involvement in idiopathic hemochromatosis: morphologic and clinical improvement following venesection. *Am J Med* 70:1275-1279, 1981.

- Skajaa N et al. Lack of seasonality in occurrence of pericarditis, myocarditis, and endocarditis. *Ann Epidemiol* 2797(18):31027-5, 2019.
- Ukena C et al. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis. *Clin Res Cardiol* 103: 743-751, 2014.
- Urbano-Moral JA et al. ~~The~~ 3-dimensional Speckle Tracking Echocardiography in Light Chain Cardiac Amyloidosis: Examination of Left and Right Ventricular Myocardial Mechanics Parameters. *Rev Esp Cardiol* 68(8):657-64, 2015.
- Yuan SM. Fungal Endocarditis. *Braz J Cardiovasc Surg* 31(3):252-255, 2016.

**Enfermedad coronaria:** es el padecimiento más común que afecta al corazón y ocurre cuando las arterias que le suministran sangre se endurecen y estrechan, debido a la **acumulación de colesterol** formando **ateromas** en la capa interna de las paredes arteriales (Fig. 5.1).



Fig. 5.1 Formación de la placa ateromatosa (slideshare).

**Frecuencia:** afecta a 8% de la población general y a 17% de personas mayores de 65 años. Predomina en sexo masculino: 2:1.

**Factores de riesgo:** modificables: dislipemia, hipertensión, tabaquismo, sedentarismo, edad, estrés. No modificables: sexo masculino, enfermedad coronaria familiar.

**Fisiopatología:** el metabolismo cardíaco tiene predominio *aeróbico*, por lo que es fundamental el equilibrio entre el aporte y el consumo de oxígeno. Existe un mecanismo de autorregulación relacionado con el óxido nítrico endotelial (vasodilatador) que aumenta el flujo seis veces. A eso se le denomina *reserva coronaria*. Cuando el endotelio se altera pierde la capacidad de respuesta vasodilatadora.

Los *mecanismos ateromatosos y trombóticos* que aumentan la **cascada isquémica** en la que se sucede:

1. Menor aporte de oxígeno
2. Alteración metabólica subclínica
3. Alteración metabólica con disfunción diastólica
4. Alteración metabólica con disfunción sistólica
5. Alteración metabólica con daño celular reversible
6. Necrosis miocárdica.

**Evolución a placa estable o vulnerable (figs. 5.2-5.3):**

**Placa vulnerable:** contacto con la sangre: HDL/LDL → células espumosas → necrosis → trombo oclusivo/trombo mural (lábil) → isquemia, embolia.

**Placa estable:** daño endotelial, entrada de LDL bajo endotelio, atracción leucocitos, capa de plaquetas → mínimo trombo → reparación.

En resumen, la formación de la placa aterosclerótica implica una gran complejidad de fenómenos que tienden a disminuirla o a favorecer su evolución: entrada y salida de lipoproteínas y leucocitos, proliferación celular y fibrosis y depósitos de calcio.

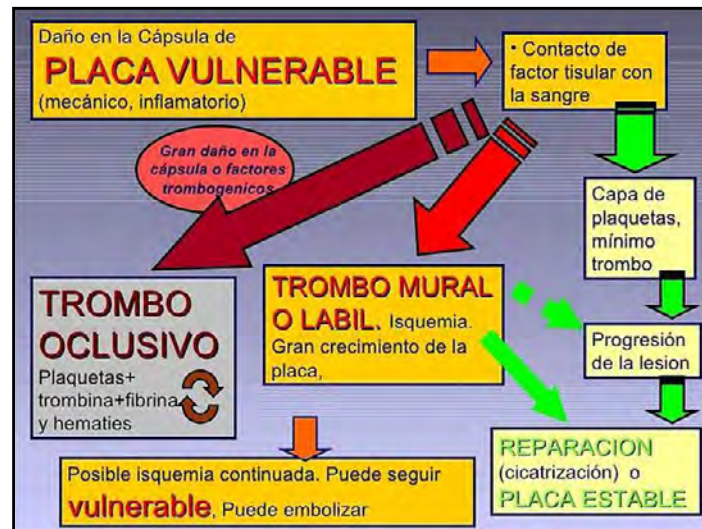


Fig. 5.2 Formación de la placa vulnerable o estable (slideshare).

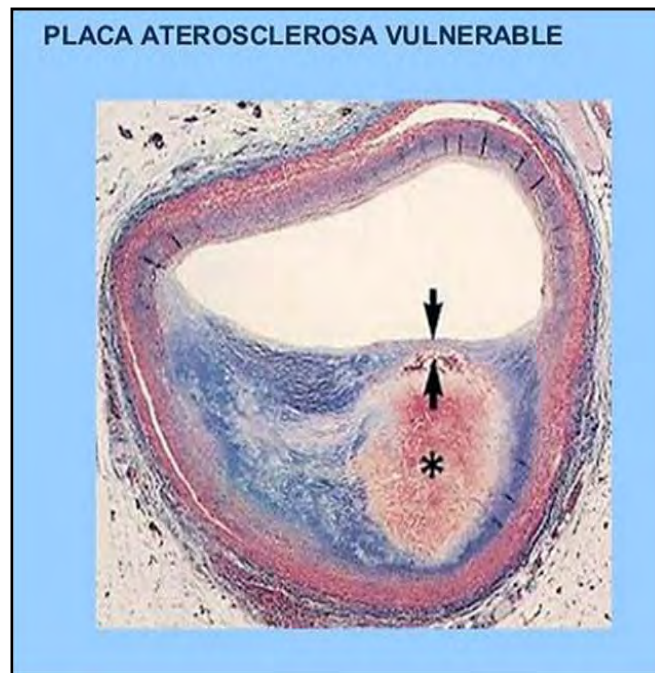


Fig. 5.3 Placa aterosclerótica vulnerable (docplayer.es).

**Etiología:** el principal mecanismo de la disfunción endotelial es la **aterosclerosis**.

**Clasificación:**

**A. Cardiopatía isquémica subclínica.**

**B. Cardiopatía isquémica asintomática:**

- Isquemia silente
- Infarto agudo de miocardio silente

**C. Síndromes coronarios agudos:** se instalan de modo brusco.

a. *Angina inestable:* presenta dolor precordial no relacionado con el ejercicio (**cuadro 5.1**).

- De reciente comienzo
- Progresiva
- Postinfarto
- Síndrome coronario intermedio
- Angina variante
- **Clase I:** angina de menos de 2 meses de evolución, 2 ó más veces al día, con ejercicio mínimo.
- **Clase II:** angina de reposo, subaguda.
- **Clase III:** angina de reposo, angina de 48 hs de evolución.

CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE LA ANGINA INESTABLE		
Severidad	Características	Tratamiento
<b>Clase 1</b> Angina reciente, severa o acelerada, de menos de 2 meses de duración; 3 ó más veces por día, con patrón cambiante. Sin angina de reposo en los últimos 2 meses	<b>Clase A</b> Angina inestable secundaria, a una condición extrínseca que intensifica la isquemia: anemia, infección, fiebre, hipotensión, taquiarritmias, tirotoxicosis, hipoxemia de causa respiratoria	<b>1</b> Sin tratamiento
<b>Clase II</b> Angina de reposo, subaguda. Pacientes con uno o más episodios de angina en reposo durante el último mes, pero no en las últimas 48 horas	<b>Clase B</b> Angina inestable primaria	<b>2</b> Tratamiento estándar para angina estable: dosis convencionales de $\beta$ -bloqueadores, nitratos y calcioantagonistas
<b>Clase III</b> Angina de reposo, aguda, con uno o más episodios en reposo en las últimas 48 horas	<b>Clase C</b> Angina inestable postinfarto. Ocurre dentro de las dos primeras semanas después de un infarto	<b>3</b> Tratamiento con dosis máximas toleradas vía oral, de los medicamentos previos, más nitroglicerina endovenosa

**Cuadro 5.1** Clasificación de la angina inestable (Braunwald).

b. Isquemia aguda persistente

c. Infarto agudo de miocardio

- No Q tipo T
- Tipo T

**D. Síndromes coronarios crónicos:**

a. *Angina crónica estable*

b. *Miocardopatía isquémica coronaria:*

- Bradiarritmias: enfermedad del nódulo sinusal
- Taquiarritmias: bloqueo AV, aleteo auricular, arritmias ventriculares.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.

Clínica:

**a. Angina de pecho:** dolor precordial que se difunde hacia los brazos, cuello o mandíbula que puede estar acompañado de **disnea**. Sucede por insuficiente aporte de oxígeno a las células del miocardio, ocasionado por obstrucción o espasmo de las arterias coronarias.

La **figura 5.4** presenta el pronóstico de la *angina estable* en base a pruebas no invasivas.



Fig. 5.4 Pronóstico de la angina inestable (slideshare).

*Angina inestable:* dolor (< 20min.), menos de 3 meses de evolución

*Angina progresiva:* mayor frecuencia, intensidad y duración.

*Angina posinfarto:* dentro de las 24 hs, 30 días después del infarto: inestabilidad y riesgo.

*Síndrome coronario intermedio:* dolor anginoso típico, prolongado (30 min), en reposo, aumento de enzimas.

*Angina variante:* dolor en reposo y en esfuerzo, con frecuencia nocturno, responde a nitratos, no deriva en infarto.

*Isquemia aguda persistente:* dolor anginoso, casi siempre en reposo, duración variable, autolimitado, cambios isquémicos en ECG.

**2. Infarto agudo al miocardio (IAM):** las arterias coronarias que llevan sangre y oxígeno al corazón son bloqueadas por algún ateroma se produce **infarto cardíaco**, ya que el flujo sanguíneo se ve obstruido y el corazón sufre por falta de oxígeno, haciendo que las células mueran si no se restablece pronto la irrigación.

**IAM:** dolor anginoso típico, en reposo, más de 30 min., desasosiego y sensación de muerte.

**3. Insuficiencia cardíaca (IC):** incapacidad del corazón de bombear sangre al organismo para cubrir sus demandas metabólicas, ya que no puede contraerse como debería hacerlo. Es el estado final de muchas enfermedades cardíacas. Trastornos como hipertiroidismo pueden tener como consecuencia IC.

- **Insuficiencia cardíaca congestiva: pérdida de la capacidad de bombeo del corazón**, la sangre puede acumularse en otras zonas del cuerpo: pulmones, hígado, tracto digestivo,

**5. Infarto de miocardio (IM): Etiología:** obstrucción de las coronarias (ateroesclerosis, trombos, émbolos), endocarditis, prótesis valvulares, calcificaciones, cocaína.

*IM transmural:* necrosis miocárdica en el espesor de la pared ventricular, trombosis coronaria oclusiva. *IM subendocárdico:* no se extiende a toda la pared.

**Fisiopatología:** la *placa aterosclerosa inestable* sufre ulceración con la ruptura de la placa, trombosis, isquemia y necrosis. *Sistema de coagulación:* endotelio denudado, adherencia plaquetaria, trombo, activa cascada de la coagulación, se genera  $\alpha$  trombina, el trombo se estabiliza y sufre fibrinólisis endógena.

**Clínica:** precordialgia, lipotimia, angustia, debilidad, disnea, náuseas, vómitos

Diagnóstico:

- Clínica.
- **ECG:** depresión o elevación del segmento ST e inversión de onda T (fig. 5.5).
- **Holter:** cambios ECG sin síntomas.

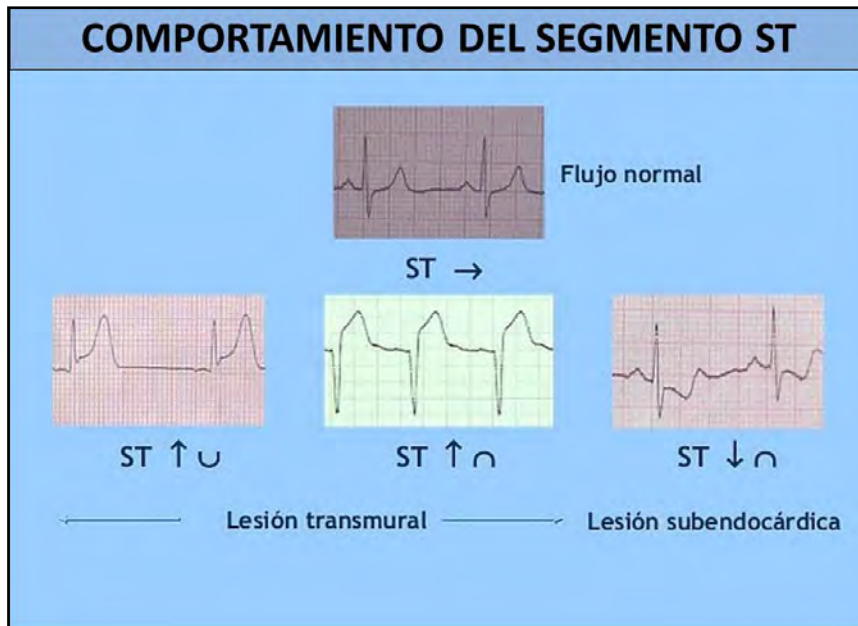


Fig. 5.5 Segmento ST en IM (slideshare).

**Laboratorio:** enzimas (figs. 5.6 a 5.8):

- Creatín fosfoquinasa (CPK): aumenta a las 8-24 hs, retorna a valores normales en 48-72 hs.
- Deshidrogenasa láctica (DHL).
- Aminotransferasas.

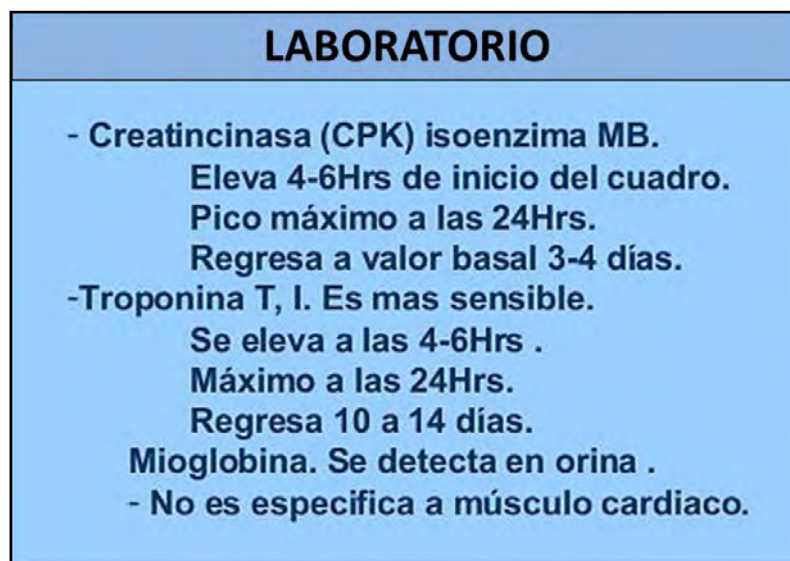


Fig. 5.6 Laboratorio (slideshare).



MARCADORES DE NECROSIS MIOCÁRDICA			
Marcador	Especificidad cardíaca	Tiempo en que se eleva (horas)	Duración de la elevación (horas/días)
Mioglobina	No	1-3	12-24
CK total	No	4-8	36-48
CK-MB	++	3-4	24-36
Subtipos de MB	++	2-4	16-24
Troponina T	+	3-4	10-14
Troponina I	+	4-6	4-7

Fig. 5.7 Marcadores de necrosis miocárdica (slideshare).

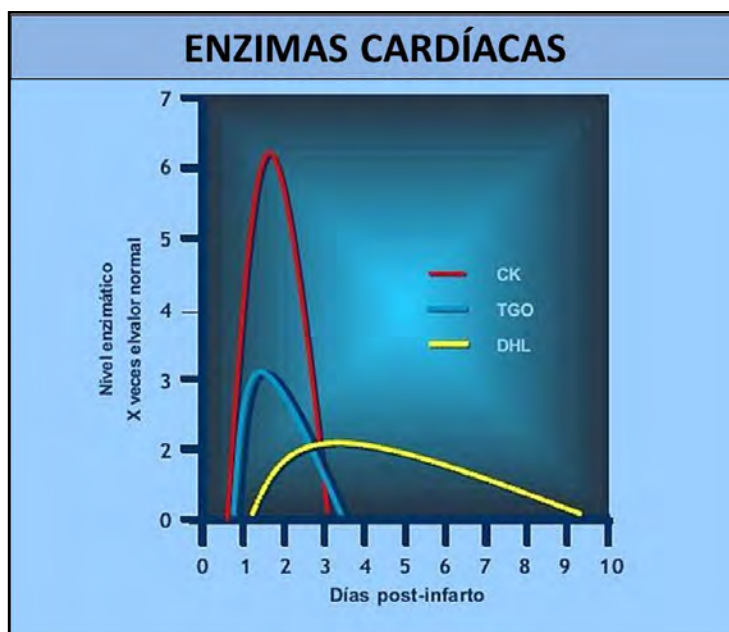


Fig. 5.8 Enzimas cardíacas (slideshare).

**Gammagrafía:** segundo a tercer día del infarto.

**Cateterismo.**

**Tratamiento (fs. 5.9 a 5.12):**

**Angina:**

- Nitratos
- Nitroglicerina (IV) (24 hs iniciales)
- Bloqueadores  $\beta$

**IAM:**

- Estreptoquinasa, plasminógeno, heparina, ácido acetilsalicílico.
- Cateterismo.
- Angioplastia coronaria.

## TRATAMIENTO

- 1- PREHOSPITALARIO:
  - Cuidados en la ambulancia.
  - Trombolisis prehospitalaria.
- 2- TRATAMIENTO EN EL DEPARTAMENTO DE URGENCIAS
  - Estabilización: Signos vitales frecuente
  - Uso de vasodilatadores.
  - Analgésicos: Morfina IV
- 3- SELECCIÓN
  - a- Pacientes candidatos a tratamiento de reperfusión.
  - b- Pacientes con IAM que no son candidatos a reperfusión.
  - c- Pacientes considerados de bajo riesgo.

Fig. 5.9 Tratamiento (slideshare).

## CATETERISMO CARDIACO

- CORONARIOGRAFÍA SELECTIVA
  - Cambios en el diámetro (anatomía externa)
  - Cambios en el flujo coronario
- VENTRICULOGRAFÍA
  - Tamaño del corazón
  - Masa
  - Movilidad
  - Función ventricular (FE)
- PRESIONES INTRACAVITARIAS Y DE LOS VASOS
- PROCEDIMIENTOS TERAPÉUTICOS

Fig. 5.10 Cateterismo cardíaco (slideshare).

### CORONARIOGRAFÍA SELECTIVA

Fig. 5.11 Coronariografía selectiva (slideshare).

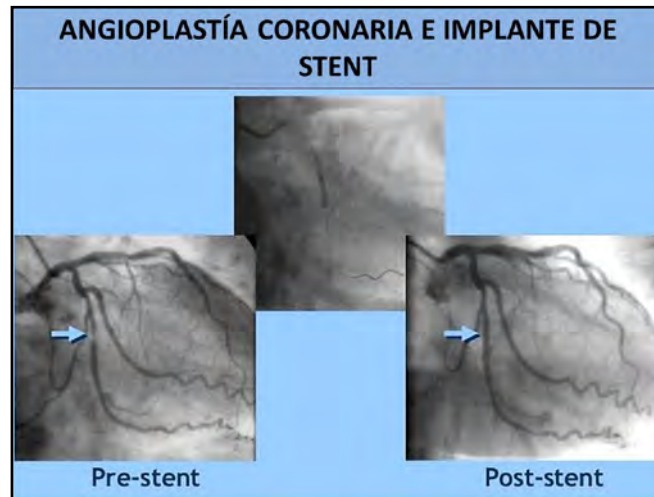


Fig. 5.12 Angioplastia coronaria (slideshare).

En la **figura 5.13** se presenta el ciclo de la enfermedad cardiovascular que se inicia con la disfunción endotelial.



Fig. 5.13 Ciclo de la enfermedad cardiovascular (slideshare).

## Referencias

- Andreotti F et al. Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. N Engl J Med 334:7-12, 1996.
- Antman EM et al. Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 51:210-47, 2008.
- Barba I et al. MRI discriminates thrombus composition and ST resolution after percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction. PLoS One 6: e18459, 2011.

- Blanke H et al. Electrocardiographic and coronary arteriographic correlation during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 54:249-55, 1984.
- Braunwald E, editor. *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 3rd ed.
- Celermajer DS. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 30:325-33, 1997.
- Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 28:1328-428, 1996.
- Corti R et al. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 41:7S-14S, 2003.
- D'Alessandra Y et al. Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction. *Eur Heart J* 31:2765-2773, 2010.
- Freixa X et al. Utilidad de la determinación de endotelina-1 en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 64:105-110, 2011.
- Foth C et al. Acute Myocardial Infarction ST Elevation (STEMI). *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.
- Goldberg HL et al. Anterior ST segment depression in acute inferior myocardial infarction: Indicator of posterolateral infarction. *Am J Cardiol* 48:1009-15, 1981.
- González-Juanatey JR y col. Prevalencia y características de la dislipemia en pacientes en prevención primaria y secundaria tratados con estatinas en España Estudio DYSIS-España. *Rev Esp Cardiol* 64:286-294, 2011.
- Guía de práctica clínica de la ESC 2013 sobre diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía isquémica estable. *Rev Esp Cardiol* 67:80-6, 2014.
- Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol* 69(10):939,e1-e87, 2016.
- Habib GB et al. Influence of collateral vessels on myocardial infarct size in humans: results of phase I Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial. *Circulation* 83:739-46, 1991.
- Hamm CW et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2011.
- Harrington DH et al. ST-Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction: Medical and Surgical Interventions. *Crit Care Nurs Clin North Am* 31(1):49-64, 2019.
- Heui BL et al. A comprehensive analysis of myocardial infarction due to left circumflex artery occlusion: comparison with infarction due to right coronary artery and left anterior descending artery occlusion. *J Am Coll Cardiol* 12:1156-66, 1988.
- Ishihara M et al. Implications of prodromal angina pectoris in anterior wall acute myocardial infarction: acute angiographic findings and long-term prognosis. *J Am Coll Cardiol* 30:970-75, 1997.
- Katus HA et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. *Circulation* 83:902-12, 1991.
- Kennon S et al. Clinical characteristics determining the mode of presentation in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 32:2018-22, 1998.
- Lee TH et al. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. *Am J Cardiol* 60:219-24, 1987.
- Lippi G, Favaloro EJ. Myocardial Infarction, Unstable Angina, and White Thrombi: Time to Move Forward? *Semin Thromb Hemost*. 2019 Feb;45(1):115-116, 2019.
- Mahajan AM et al. Seasonal and circadian patterns of myocardial infarction by coronary artery disease status and sex in the ACTION Registry-GWTG. *Int J Cardiol* 274:16-20, 2019.
- Marin MM, Teichman SL. Use of rapid serial sampling of creatine kinase MB for very early detection of myocardial infarction in patients with acute chest pain. *Am Heart J* 123:354-61, 1992.

- Markku J Eskola, Lene Holmvang, Kjell C Nikus. The electrocardiographic window of opportunity to treat vs. the different evolving stages of ST-elevation myocardial infarction: correlation with therapeutic approach, coronary anatomy, and outcome in the DANAMI-2 trial. *Eur Heart J* 28:2985-91, 2007.
- Moore A et al. Acute Myocardial Infarct. *Radiol Clin North Am* 57(1):45-55, 2019.
- Ohman EM. Chronic stable angina. *N Engl J Med* 374:1167-76, 2016.
- Perschbacher JM et al. Evidence-based therapies for myocardial infarction: secular trends and determinants of practice in the community. *Mayo Clin Proc* 79:983-91, 2004.
- Rodriguez-Leor O y col. Análisis de los tiempos de atención en pacientes con infarto agudo de miocardio tratados con angioplastia primaria según su procedencia y según el horario de realización del procedimiento. *Rev Esp Cardiol* 64:476-483, 2011.
- Saunders JT et al. Cardiac troponin T measured by a highly sensitive assay predicts coronary heart disease, heart failure, and mortality in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Circulation* 123:1367-1376, 2011.
- Soliman EZ. Silent myocardial infarction and risk of heart failure: Current evidence and gaps in knowledge. *Trends Cardiovasc Med* 29(4):239-244, 2019.
- Steg PG et al. Bleeding in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions: position paper by the Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 32: 1854-1864, 2011.
- Stone GW et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *Circulation* 123:1367-1376, 2011.
- Wiviott SD et al. Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index in the National Registry of Myocardial Infarction-3 and -4: A simple index that predicts mortality in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 44:783-9, 2004.

**Cardiopatía hipertensiva:** respuesta compensadora a la sobrecarga de presión que provoca trastorno de la función miocárdica con insuficiencia cardíaca congestiva y muerte súbita. La cardiopatía hipertensiva incluye trastornos estructurales del miocardio, de la geometría del VI, alteraciones de la estructura y función de los vasos coronarios, diferentes trastornos del ritmo, engrosamiento arterial, mayor riesgo de aneurisma y agravamiento de la aterosclerosis.

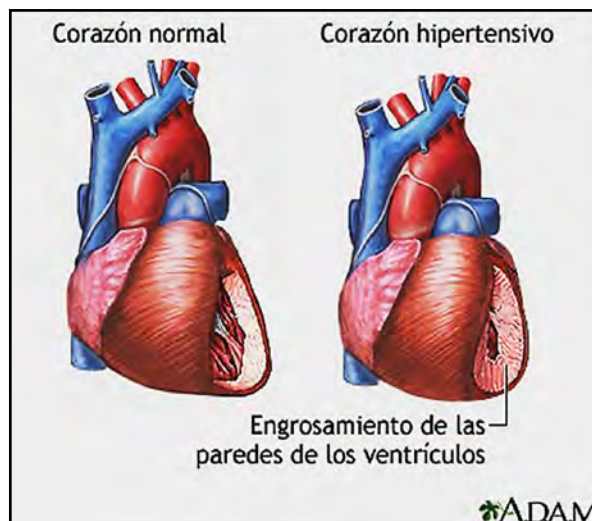


Fig. 6.1 Cardiopatía hipertensiva (ADAM).

**Patología:** cursa con hipertrofia concéntrica del VI (mayor de 2 cm) (figs. 6.2-6.3).

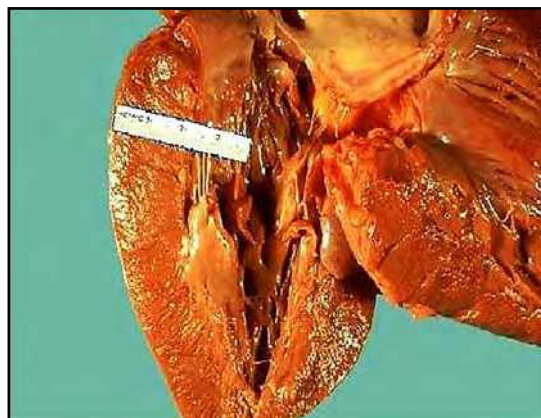


Fig. 6.2 Hipertrofia VI (+ 2cm) (slideshare).

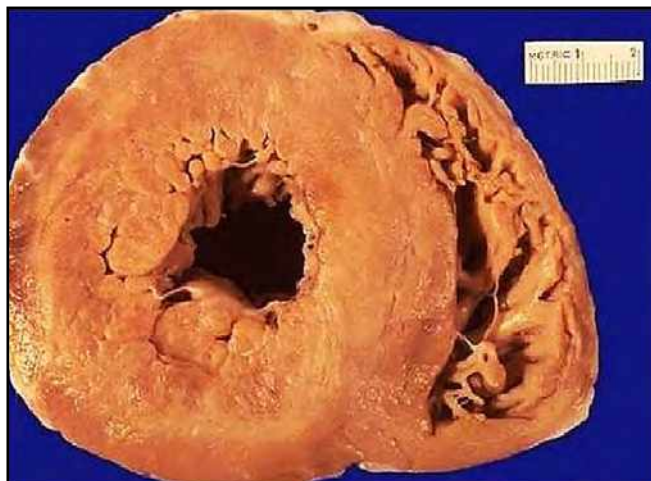


Fig. 6.3 Cardiopatía concéntrica VI (slideshare).

En la **figura 6.4** se observa la hipertrofia de los cardiomiocitos.

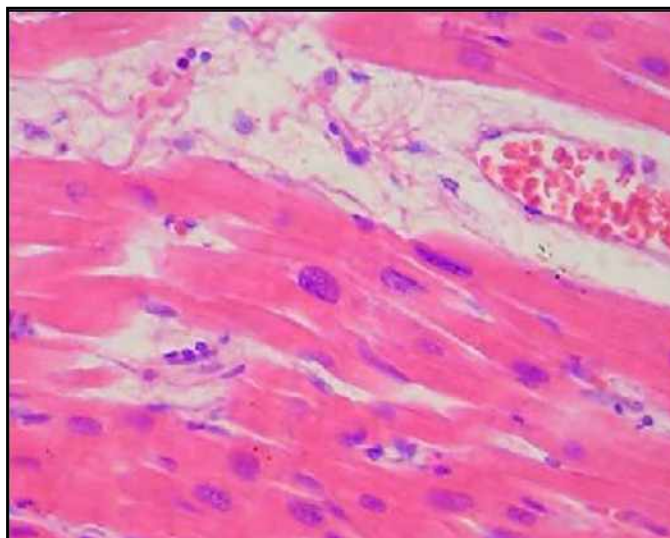


Fig. 6.4 Hipertrofia de los cardiomiocitos (slideshare).

**Variabilidad de la respuesta hipertrofia:** la relación entre HTA y desarrollo de hipertrofia de VI es evidente, existe una gran variabilidad individual en la respuesta, que sólo en parte se relaciona a la severidad, duración y rapidez de inicio de la enfermedad. La hipertrofia concéntrica tienen cifras significativamente peores en el monitoreo ambulatorio que la hipertrofia excéntrica.

**Cambios estructurales complejos en la composición del miocardio:** tanto en los elementos celulares como en la matriz extracelular. Una acumulación exagerada de colágeno tipo I y tipo III, en el intersticio y rodeando las estructuras vasculares, es uno de los elementos fundamentales en los cambios estructurales del VI. En los pacientes con cardiopatía hipertensiva se ha demostrado un incremento significativo del volumen de colágeno, en comparación con normotensos. Este incremento está relacionado tanto a un aumento de la síntesis, por fibroblastos y miofibroblastos activados, como a una disminución de la degradación por las colagenasas. Se produce *fibrosis*, con afectación de las propiedades diastólicas y sistólicas. Existen distintos patrones de colágeno en pacientes con disfunción sistólica o diastólica, predominando en los primeros los depósitos perivasculares y de tipo cicatrizal, mientras que en los segundos predominan los depósitos entre las fibras musculares. Un aumento de la degradación del colágeno

brillar puede condicionar la dilatación y disfunción sistólica o, por el contrario, su incremento producir fibrosis intersticial densa y disfunción diastólica.

**- Clínica:**

**1. Hipertrofia concéntrica del VI:** puede asociarse a insuficiencia cardíaca en ausencia de dilatación y disfunción sistólica. Se evidenció que cerca de la mitad de los pacientes con insuficiencia cardíaca no tienen deterioro significativo de la fracción de eyección. La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada está estrechamente relacionada a la HTA. Cuatro características clínicas diferencian epidemiológicamente esta entidad de la insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuída:

- a) Pacientes de mayor edad.
- b) Predominio en sexo femenino.
- c) Alta prevalencia de HTA.
- d) Menor prevalencia de enfermedad coronaria.

**2. Pacientes hipertensos que nunca desarrollan hipertrofia concéntrica:** evolucionan directamente a la dilatación y disfunción sistólica. La *hipertrofia excéntrica* es tanto o más frecuente que la concéntrica entre pacientes hipertensos. Por otra parte hay evidencia en pacientes hipertensos jóvenes, sobre todo de raza negra, que evolucionan a una miocardiopatía dilatada con disfunción sistólica sin haber transcurrido por una geometría de hipertrofia concéntrica.

**3. La evolución de la hipertrofia concéntrica a la dilatación y falla cardíaca por disfunción sistólica:** es poco común, salvo que medie un infarto de miocardio. La evidencia de experimentación animal que sustenta la evolución desde la hipertrofia concéntrica a la dilatación y falla del VI es abundante. Sin embargo, la evidencia clínica que la demuestre es escasa. Estudios recientes con seguimientos ecocardiográficos de 5 a 7 años, han mostrado que este tránsito existe pero es poco común, salvo cuando media un infarto de miocardio intercurrente.

**Diagnóstico:**

Las medidas invasivas de las presiones de llenado del VI cumplen con las necesidades de precisión diagnóstica, pero muy raramente están disponibles, por lo que en la práctica clínica debemos manejarlos con parámetros no invasivos. El estudio del llenado del VI con Doppler convencional ha recibido intensa atención: relación de ondas E y A del llenado mitral, tiempo de relajación isovolumétrica, tiempo de desaceleración de la onda E mitral, relación entre la duración de onda auricular reversa en vena pulmonar y onda A mitral, velocidad de propagación del flujo mitral en M color.

En los últimos diez años el Doppler tisular ha ganado un lugar preponderante, pues tiene mucho menor dependencia de las condiciones de precarga que otros parámetros antes mencionados y es técnicamente sencillo de obtener. La medida con Doppler tisular de la velocidad diastólica temprana a nivel del anillo mitral, combinado con la onda E del flujo mitral con doppler convencional, en el cociente  $E/E'$ , tiene una buena correlación con las presiones de llenado. La  $E'$  representa la cantidad de sangre que entra al VI, mientras que E representa el gradiente necesario para que esta cantidad de sangre se movilice hacia el mismo. De este modo, un  $E/E'$  elevado representa un alto gradiente para movilizar un pequeño volumen. Cuando la relación  $E/E'$  es mayor de 15 las presiones de llenado están elevadas y cuando es menor de 8 las presiones de llenado son bajas. Los valores de  $E/E'$  que están entre 8 y 15 caen en una zona gris, que no es suficiente evidencia de presión diastólica fial elevada, por lo que debe complementarse con otras medidas no invasivas.

Los péptidos natriuréticos auriculares se han convertido en un auxiliar valioso en el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. Son producidos por el miocardio auricular y ventricular frente al estiramiento y sus niveles sanguíneos se correlacionan bien con los índices de relajación diastólica.

**Tratamiento:** ¿Es posible la regresión de la hipertrofia ventricular izquierda (HVI)? La regresión de la HVI es posible con el tratamiento y, cuando se obtiene, significa un mejor pronóstico.

Se demostró que el tratamiento agresivo de la HTA redujo la hipertrofia, tanto en geometría concéntrica como excéntrica, hasta el punto que al fial del estudio el 52% de los pacientes tenían geometría normal. Entre los que tenían remodelado concéntrico el efecto fue aún más marcado, con un retorno a la



normalidad superior a 80%. Los más eficaces son los *antagonistas del sistema renina-angiotensina* sobre los demás fármacos.

La conclusión más importante es que el tratamiento anti-hipertensivo efectivo con cualquier fármaco es capaz de conseguir algún grado de reducción de la HVI. Vale la pena consignar que existe evidencia de que los antagonistas del sistema renina-angiotensina tienen propiedades para disminuir la fibrosis miocárdica.

La historia natural de la cardiopatía hipertensiva es compleja y mal conocida, por su superposición con la enfermedad coronaria, la fibrilación auricular y la insuficiencia cardíaca. La hipertrofia del VI es el hecho más característico de esta entidad y debe ser vista como un importante marcador de riesgo. Su precisa cuantificación, integrada con la geometría de la cavidad, tiene un incuestionable valor pronóstico. El tránsito de la hipertrofia ventricular izquierda a la insuficiencia cardíaca es complejo. La insuficiencia cardíaca con función sistólica preservada está estrechamente vinculada a la hipertensión arterial en la edad avanzada y se encamina a convertirse en la forma más común de insuficiencia cardíaca.

## Referencias

- Beckett NS et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 358:1887-1898, 2008.
- Bergler-Klein J. ¿Qué hay de nuevo en las directrices ESC 2018 para la hipertensión arterial: los diez mensajes más importantes. *Wien Klin Wochenschr* 131 (7-8): 180-185, 2019.
- Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J* 32: 670-9, 2011.
- Burkhardt D. Mortality in heart failure with preserved ejection fraction: an unacceptably high rate. *Eur Heart J* 33:1718-20, 2012.
- Chazova IE et al. Clinical features of arterial hypertension in men and women (according to the National Registry of Arterial Hypertension). *Ter Arkh* 2;91(1):8-16, 2019.
- Diamond JA, Phillips RA. Hypertensive heart disease. *Hypertens Res* 2005;28:191-202.
- Diez J et al. Mechanisms of disease: pathologic structural remodeling is more than adaptive hypertrophy in hypertensive heart disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2:209-16, 2005.
- Drazner MH. Transition From Hypertrophy to Failure: How Certain Are We? *Circulation* 112:936-8, 2005.
- Fagard RH, Celis H, Van L, Wouters S. Regression of Left Ventricular Mass by Antihypertensive Treatment: A Meta-Analysis of Randomized Comparative Studies. *Hypertension* 54:1084-91, 2009.
- Gaasch WH, Zile MR. Left Ventricular Structural Remodeling in Health and Disease: With Special Emphasis on Volume, Mass, and Geometry. *J Am Coll Cardiol* 58:1733-40, 2011
- Ganau A et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J Am Coll Cardiol* 19:1550-8, 1992.
- Georgiopoulou VV et al. Prevention, diagnosis and treatment of hypertensive heart disease. *Cardiol Clin* 28: 675-91, 2010.
- Gerds E et al. Impact of left ventricular geometry on prognosis in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy (the LIFE study). *Eur J Echocardiogr* 9:809-15, 2008.
- González-Juanatey JR y col. Actualización de las Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Cardiología en hipertensión arterial. *Rev Esp Cardiol* 56:487-97, 2003.
- Gosse P. Left ventricular hypertrophy as a predictor of cardiovascular risk. *J Hypertens Suppl* 23:S27-33, 2005.
- Hu K, Shen C, Yu Q. Prevalence and Challenges of Hypertensive Heart Diseases in the Real World. *Int J Hypertens* 10;2019:5430358, 2019.

- Kannel WB. Hypertensive risk assessment: cardiovascular risk factors and hypertension. *J Clin Hypertens* 6:393-9, 2004.
- Khouri MG et al. A four-tiered classification of leftventricular hypertrophy based on leftventricular geometry: the Dallas Heart Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 3:164-71, 2010.
- Kokubo Y, Matsumoto C. Hypertension Is a Risk Factor for Several Types of Heart Disease: Review of Prospective Studies. *Adv Exp Med Biol* 956:419-426, 2017.
- Kostis JB. From hypertension to heart failure: update on the management of systolic and diastolic dysfunction. *Am J Hypertens* 16 Suppl 2:8-22, 2003.
- Lang RM et al. Recommendations for chamber quantification. A report from the American Society of Echocardiography's guidelines and standards committee and the chamber quantification writing group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 18:1454-7, 2005.
- Lloyd-Jones D et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 106:3068-72, 2002.
- López B et al. Alterations in the Pattern of Collagen Deposition May Contribute to the Deterioration of Systolic Function in Hypertensive Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 48:89-96, 2006.
- Mahfoud F et al. Comments on the guidelines (2018) of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH) on the management of arterial hypertension. *Internist (Berl)* 60(4):424-430, 2019.
- Milani RV et al. Progression from Concentric LeftVentricular Hypertrophy and Normal Ejection Fraction to LeftVentricular Dysfunction. *Am J Cardiol* 108:992-6, 2011.
- Mitchell JA, Ventura HO, Mehra MR. Early recognition and treatment of hypertensive heart disease. *Curr Opin Cardiol* 20:282-9, 2005.
- Moreno MU et al. The Hypertensive Myocardium: From Microscopic Lesions to Clinical Complications and Outcomes. *Med Clin North Am* 101(1):43-52, 2017.
- Nagueh SF et al. Recommendations for the evaluation of leftventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 22:107-33, 2009.
- Owan TE et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 355:251-9, 2006.
- Tackling G, Borhade MB. Hypertensive Heart Disease. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
- Tin LL, Beevers DG, Lip GY. Hypertension, leftventricular hypertrophy, and sudden death. *Curr Cardiol Rep* 4:449-57, 2002.
- Van den Born BH et al. Documento de posición del Consejo ESC sobre hipertensión sobre el manejo de emergencias hipertensivas. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 5 (1): 37-46, 2019.
- Verdecchia P et al. Adverse prognostic significance of concentric remodeling of the leftventricle in hypertensive patients with normal leftventricular mass. *J Am Coll Cardiol* 25:871-8, 1995.

**A. Estenosis valvulares:** producen una sobrecarga de presión en la cámara cardíaca cercana a la válvula afectada. El aumento de la poscarga ventricular lleva a una *hipertrofi concéntrica* adaptativa y aparece *disfunción diastólica*.

**B. Insuficiencias valvulares:** provocan sobrecarga de volumen en las cámaras proximal y distal a la válvula afectada. Se produce una *hipertrofi excéntrica* que mantiene la distensibilidad miocárdica. Si progresa se compromete la *función sistólica*.

**Clasificación (Fig. 7.1):**

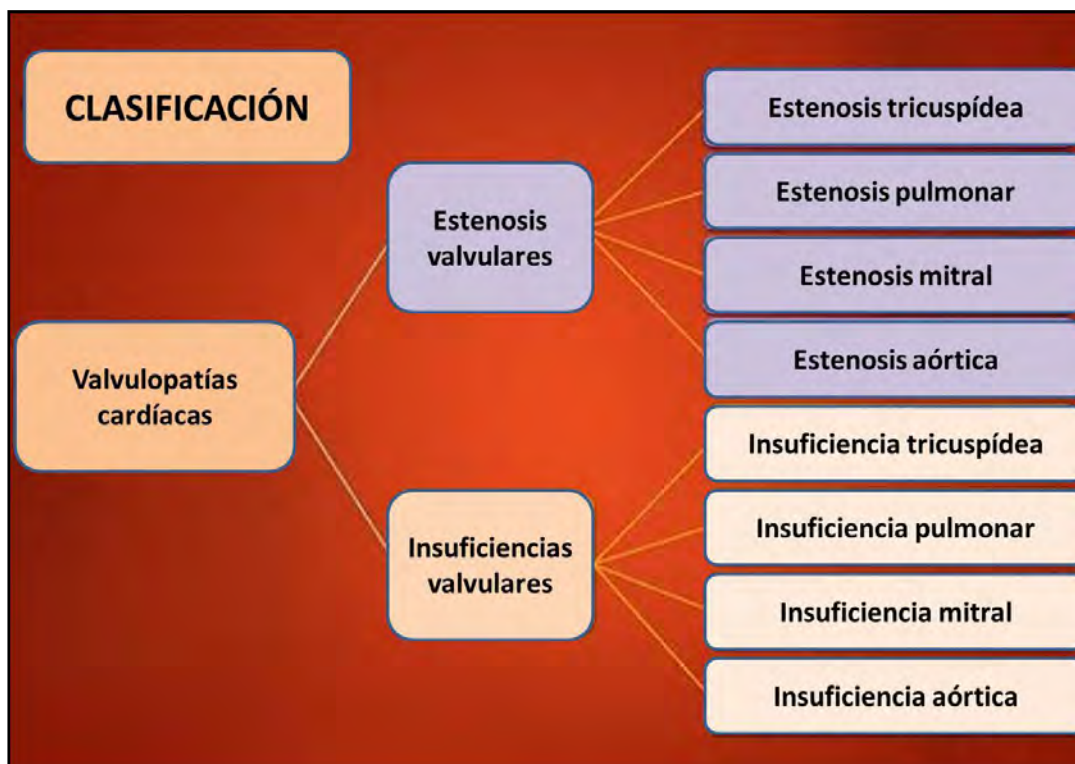


Fig. 7.1 Clasificación de las valvulopatías.

**1. Estenosis aórtica (EA):** cursa con una obstrucción de sangre *entre VI y aorta* por engrosamiento y rigidez de la válvula. La estenosis puede ser *supraaórtica, valvular o subaórtica* (Fig. 7.2).

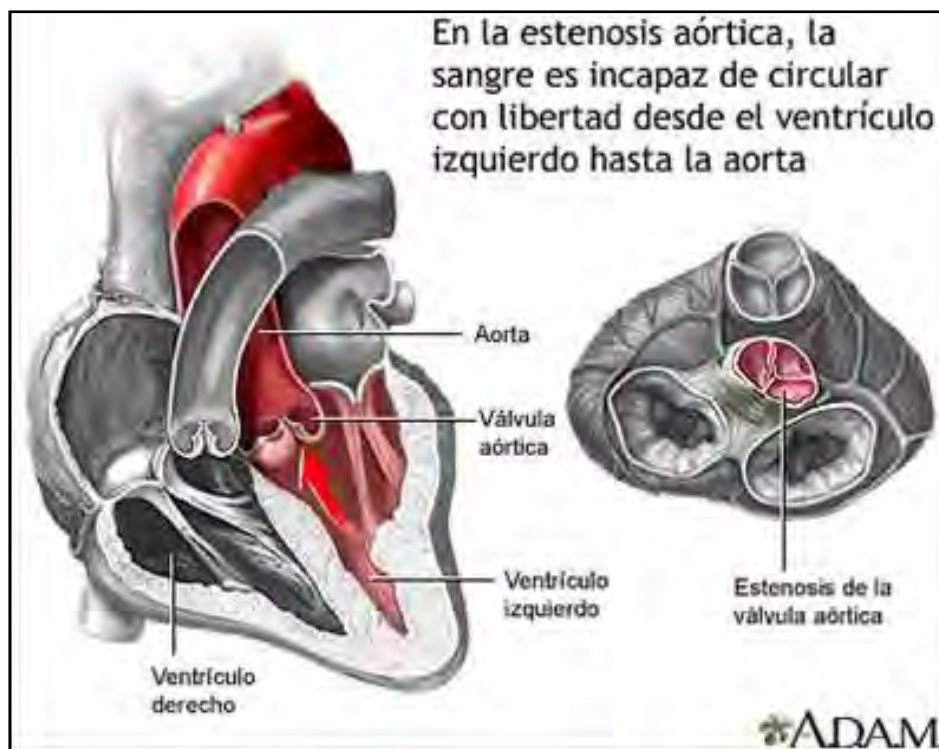


Fig. 7.2 EA (ADAM).

**Grados de EA según el área valvular:**

Leve:  $> 1.5 \text{ cm}^2$

Moderada:  $1-1.5 \text{ cm}^2$

Severa:  $< 1 \text{ cm}^2$

**Etiología:**

**a. Congénita:** es la más frecuente. Hay válvula bicúspide o unicúspide.

**b. Reumática:** fíbre reumática (estreptococo, respuesta inmune).

**c. Degenerativa:** presenta acumulación de lípidos, inflamación y depósitos cálcicos.

**d. Artritis reumatoidea.**

**Fisiopatología:** EA + regurgitación + VI insufiente (hipertrófico)  $\rightarrow$  aumento de presión en AI  $\rightarrow$  congestión pulmonar  $\rightarrow$  aumento de la resistencia vascular pulmonar  $\rightarrow$  aumento de presión del VD  $\rightarrow$  insufiencia cardíaca.

**Clínica:** angor, síncope y disnea. *Pulso parvus et tardus*: la sangre no puede pasar por la estenosis que determina un pulso pequeño y tardío respecto a la auscultación.

**Características del soplo:**

- Foco aórtico.
- Mesosistólico con click de eyección seguido de soplo en “diamante” (ver [g. 7.3](#)).
- R2: aumentado.
- Puede haber desdoblamiento paradójico del segundo ruido porque el componente aórtico se demo-  
ra más en cerrar que el pulmonar.
- El soplo se irradia hacia las carótidas y el hueco supraesternal.

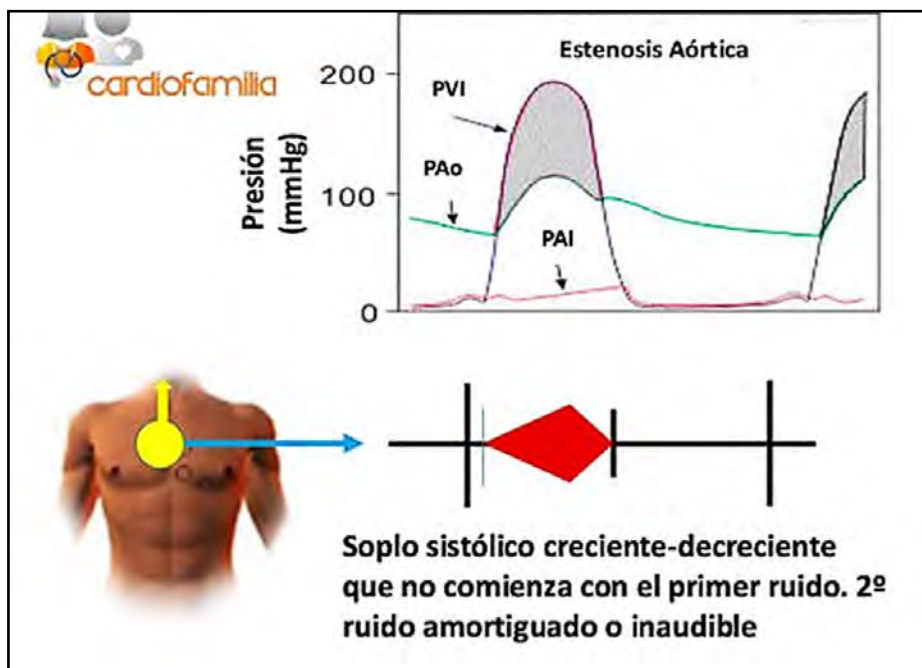


Fig. 7.3 Soplo de la estenosis aórtica (cardiofamilia.org).

#### Diagnóstico:

- Clínica.
- ECG: hipertrofia VI, ondas T negativas, ondas P picudas.
- Rx tórax: dilatación postestenótica de aorta ascendente e hipertrofia VI (Fig. 7.4).
- Eco Doppler: registra alteración valvular, muestra severidad de la lesión, mide gradiente transvalvular y calcula el área valvular efectiva.

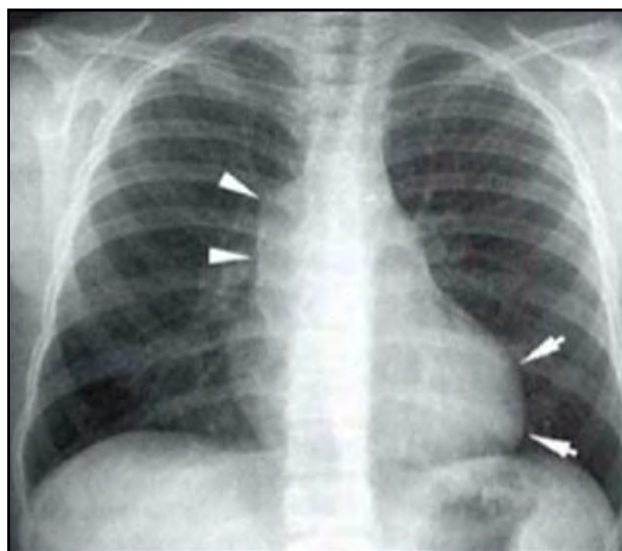


Fig. 7.4 Rx de tórax de la estenosis aórtica (cardiofamilia.org).

#### Tratamiento

- Digitálicos, diuréticos.
- Valvulotomía (Fig. 7.5).
- Reemplazo valvular.

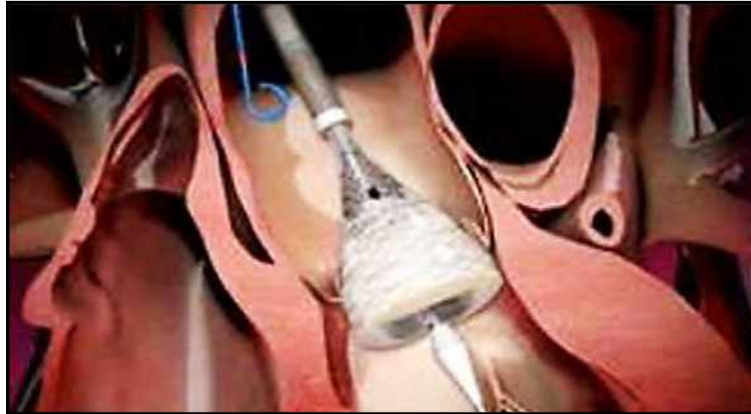


Fig. 7.5 Reemplazo valvular (slideplayer).

**2. Insuficiencia aórtica (IA):** cursa con refljo de sangre desde la aorta ascendente hacia el VI debido a mala coaptación de las valvas aórticas (Fig. 7.6).

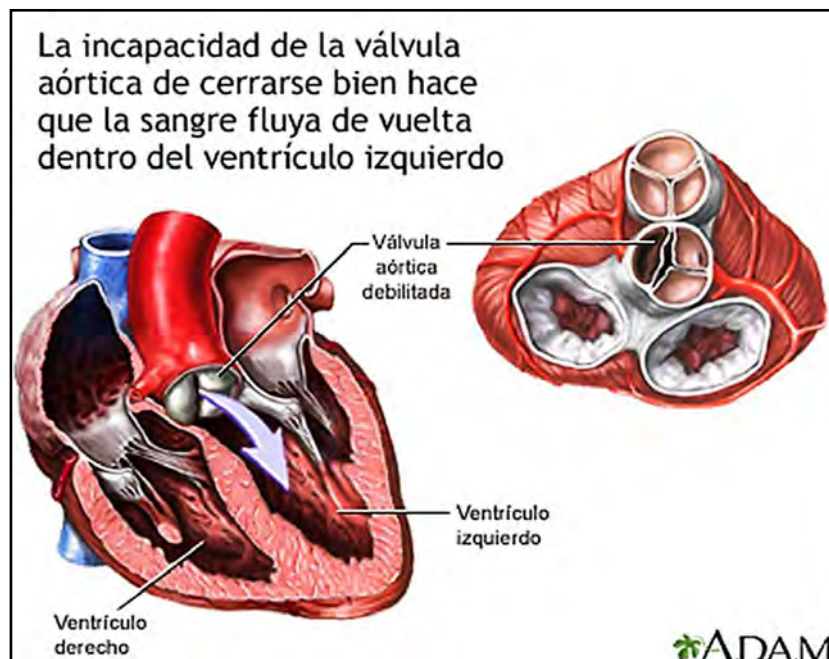


Fig. 7.6 Insuficiencia aórtica (ADAM).

**Etiología:**

- *Afectación primaria de los velos:* anomalías congénitas, enfermedad reumática, endocarditis infecciosa, conectivopatías, traumas.
- *Afectación de la raíz aórtica:* ectasia aórtica, Marfán, osteogénesis imperfecta, disección aórtica, aortitis, conectivopatías.

**Fisiopatología:** aumenta la presión telediastólica del VI → insuficiencia cardíaca por fallo retrógrado.

**Clínica:** soplo, disnea de esfuerzo, ortopnea, edema periférico. Pulso amplio y rápido.

**Características del soplo (Fig. 7.7):**

- Foco aórtico.
- Primer soplo protodiastólico: momento en el que regurgita más sangre al VI.
- Segundo soplo mesodiastólico: por vibración de las cuerdas tendinosas ante el flujo turbulento.
- Pulso *celler*: en “martillo de agua”.

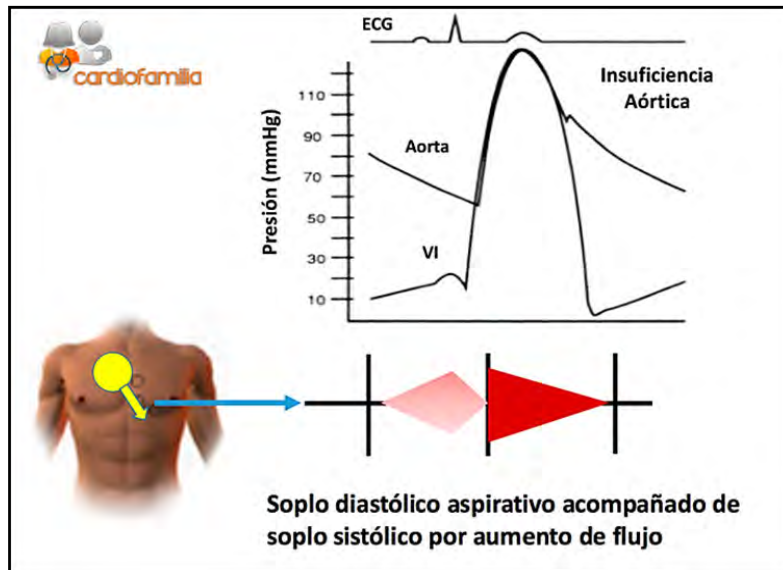


Fig. 7.7 Soplo de la insuficiencia aórtica (cardiofamilia.org).

#### Diagnóstico:

- Soplo.
- ECG: hipertrofia de VI, alteraciones segmento ST, aumento AI, ondas T picudas.
- Rx de tórax: cardiomegalia con dilatación de cavidades izquierdas, congestión pulmonar (Fig. 7.8).



Fig. 7.8 Rx tórax de la insuficiencia aórtica (cardiofamilia.org).

- Eco Doppler: confirma diagnóstico, evalúa la alteración valvular y el grado de severidad.

#### Tratamiento

- Vasodilatadores (reducen volumen regurgitante y al presión arterial).
- Nifedipino: retrasa aparición de síntomas.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA): disfunción sistólica.
- Antibióticos: profilaxis de la endocarditis.
- Cirugía: pacientes sintomáticos con disfunción de VI y asintomáticos con función sistólica normal y dilatación severa del VI (Fig. 7.9).

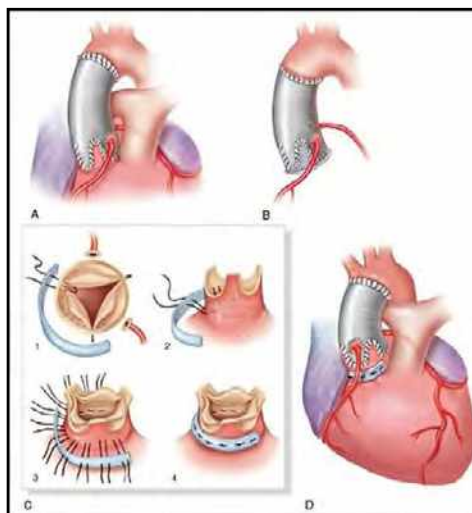


Fig. 7.9 Cirugía de la IA (slideplayer).

**3. Estenosis mitral (EM):** presenta una limitación de la apertura valvular mitral que lleva a una obstrucción del flujo sanguíneo hacia el VI durante la diástole. Con el tiempo se produce dilatación e hipertrofia auricular izquierda que puede desencadenar fibrilación auricular (Fig. 7.10).

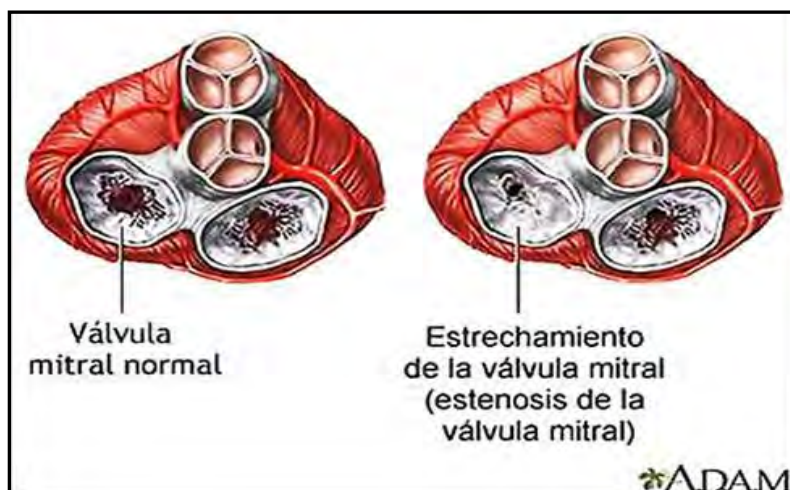


Fig. 7.10 Estenosis mitral (ADAM).

**Grados de EM según el área valvular:**

- Leve: 1,5-2,5 cm<sup>2</sup>
- Moderada: 1-1,5 cm<sup>2</sup>
- Grave: < 1 cm<sup>2</sup>

**Etiología:** su causa más frecuente es la *fi*ebre reumática. Hay casos de EM congénita o asociada a lupus o artritis reumatoide.

**Clínica:**

**Fase aguda:** entre 6 a 15 años. Latencia: 10 a 20 años: aparecen síntomas.

Presenta: disnea de esfuerzo, palpitaciones, disfagia.

Características del soplo (Fig. 7.11):

- Chasquido de apertura.
- Soplo de baja frecuencia.
- Refuerzo presistólico por contracción atrial que genera más turbulencia.
- R1: aumentado por la estenosis.



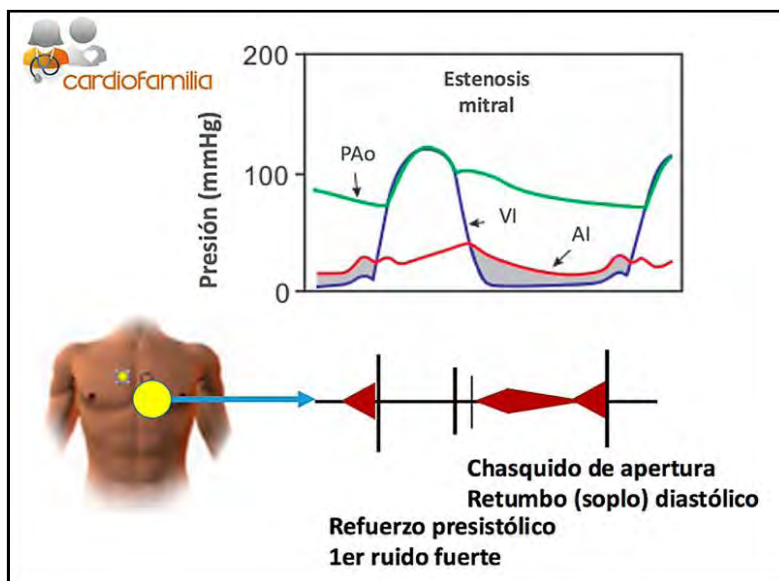


Fig. 7.11 Soplo de la EM (cardiofamilia.org).

#### Diagnóstico:

- Clínica.
- ECG: aumento de AI. Si hay hipertensión pulmonar se presenta eje eléctrico a la derecha y aumento de cavidades derechas.
- Rx tórax: aumento de AI, grados variables de congestión pulmonar (Fig. 7.12).



Fig. 7.12 Rx tórax de la EM (cardiofamilia.org).

- Eco Doppler: confirma diagnóstico, evalúa severidad y grado de dilatación de AI.

#### Tratamiento:

- Actividad física y dieta: se recomienda evitar esfuerzos físicos. Dieta baja en sodio.
- Fármacos:  $\beta$  bloqueantes, digital (prolongan el período diastólico favoreciendo el llenado ventricular).
- Disminuir el retorno venoso: diuréticos y vasodilatadores.
- Cirugía:
  - a. Valvulotomía mitral.
  - b. Valvuloplastia percutánea con balón (Fig. 7.13).
  - c. Reemplazo valvular.

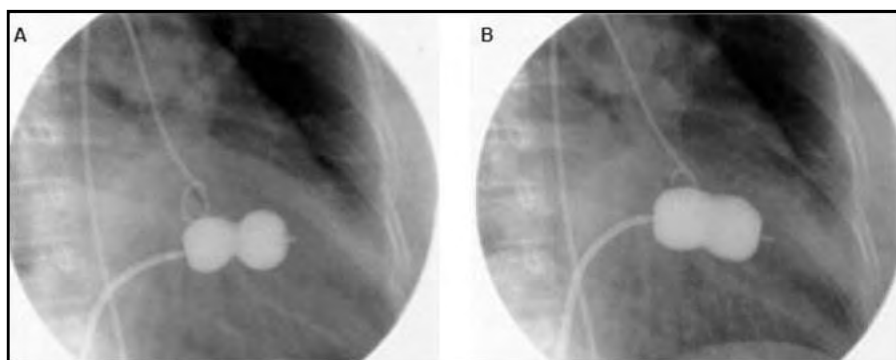


Fig. 7.13 Valvuloplastia percutánea con balón (slideshare).

4. **Insuficiencia mitral (IM):** anomalía del anillo mitral que provoca refljo sanguíneo desde VI a la AI durante la sístole (Fig. 7.14).

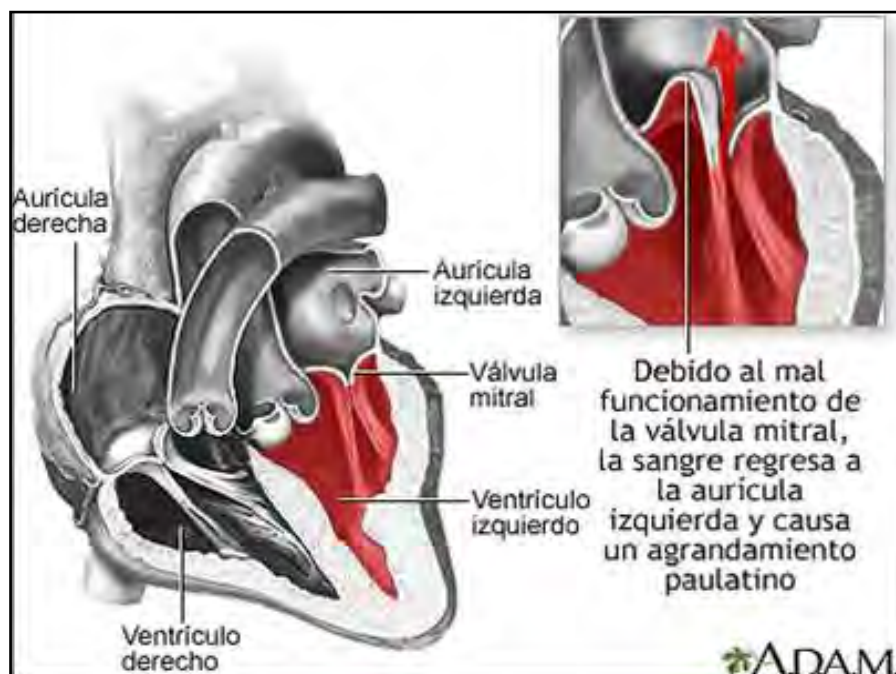


Fig. 7.14 Insuficiencia mitral (ADAM).

**Etiología:** puede deberse a dilatación del anillo valvular (miocardiopatía dilatada/ isquémica), ruptura de músculos papilares y cuerdas tendinosas (infarto de miocardio, isquemia miocárdica), afectación de los velos valvulares (endocarditis, enfermedad reumática).

**Clínica:** se produce sobrecarga de volumen del VI con hipertrofia excéntrica. Esto lleva a un deterioro de la contractilidad miocárdica.

Síntomas: disnea de esfuerzo, paroxística nocturna o de reposo.

**Características del soplo (Fig. 7.15):**

- Foco mitral.
- R1 disminuido.
- Soplo holosistólico o pansistólico.
- Irradia a la axila.
- Se escucha mejor en decúbito lateral izquierdo.

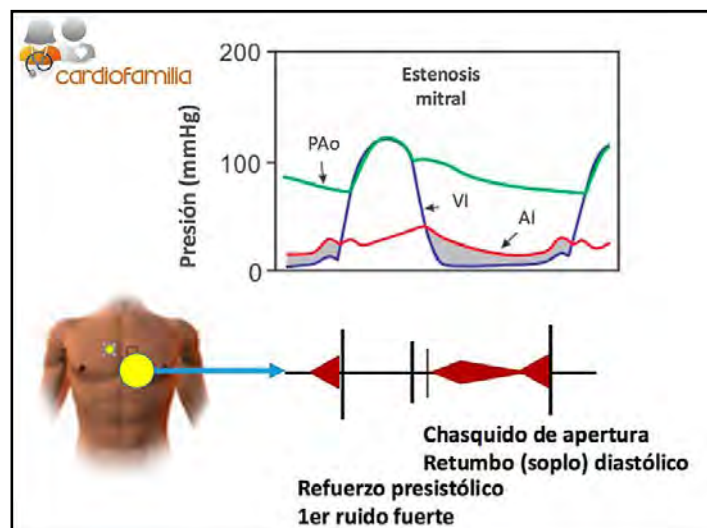


Fig. 7.15 Soplo de la IM (cardiofamilia.org).

#### Diagnóstico:

- Clínica.
- ECG: crecimiento de AI y VI.
- Rx tórax: aumento de AI y VI, grados variables de congestión pulmonar (§. 7.16).

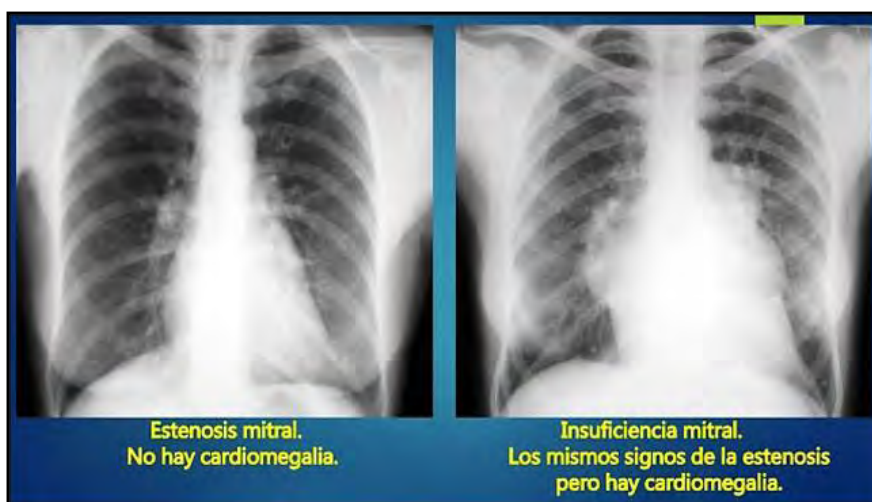


Fig. 7.16 Rx tórax de la EM e IM (cardiofamilia.org).

- Eco: cuantifica IM, grado de severidad y permite elaborar estrategias de reparación.

#### Tratamiento:

- *Farmacológico*: para disminuir la postcarga ventricular y favorecer el vaciamiento anterógrado del VI: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II.

- *Quirúrgico* (§. 7.17):

- a. Reemplazo valvular.
- b. Reparación plástica.

IM Reparación mitral: **A**: a, segmento P2 de la valva posterior sin soporte debido a rotura de cuerda; esquema de resección triangular (línea punteada); b, resección triangular de P2; c y d, aposición y sutura

de bordes libres. **B:** sutura de una banda de 63 mm (estándar en la Clínica Mayo) a los trígonos fibrosos del anillo mitral (a y b), seguido de prueba de integridad con solución salina (c).

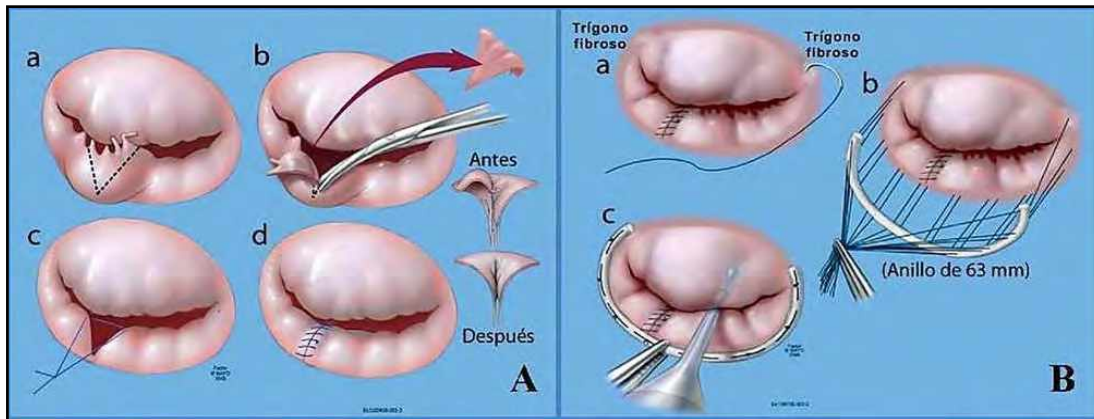


Fig. 7.17 Cirugía de la IM (Rev Esp Cardiol).

**5. Estenosis pulmonar (EP):** obstrucción parcial al flujo de salida del VD debido a una deformidad valvular pulmonar (Fig. 7.18).

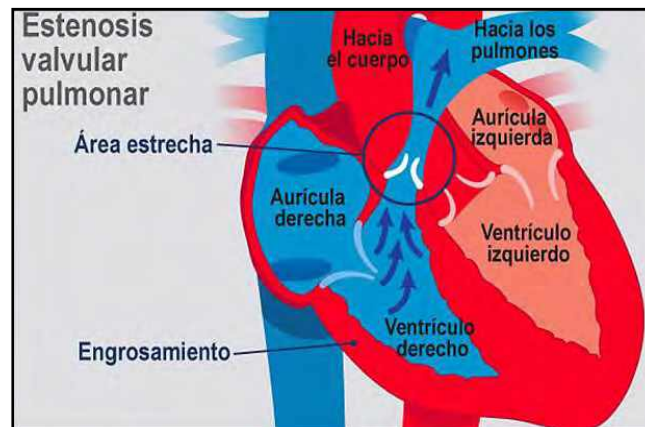


Fig. 7.18 Estenosis pulmonar (slideshare).

**Clasificación:**

*Gravedad del compromiso:* leve (gradiente: 25-49 mm Hg), moderada (gradiente: 50-79 mm Hg), severa (gradiente: > 80 mm Hg).

*Localización del defecto:* supraválvular, valvular, subválvular (Fig. 7.19).

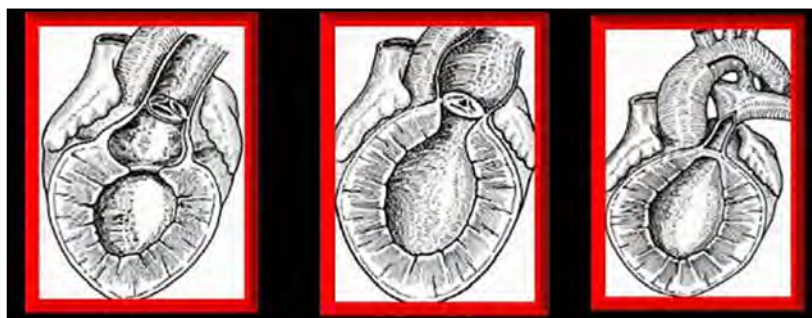


Fig. 7.19 Tipos de EP (slideshare).

**Etiología:**

- Factores genéticos.
- Fusión de valvas: patología reumática, calcificación.
- Crecimiento anormal de las cuerdas tendinosas: rubéola, obstrucción extrínseca.

**Fisiopatología:** la obstrucción parcial de la válvula pulmonar produce estenosis que prolonga el tiempo de vaciado del VD → aumento de presión y sobrecarga del VD. Con el tiempo → hipertrofia infundibular, insuficiencia cardíaca derecha, menor distensibilidad ventricular → hipotrofia de VD con menor resistencia al vaciamiento.

**Clínica:** distensión de la vena yugular, cianosis periférica (visible en uñas), precordialgia, disnea, taquicardia, mareos, síncope, edema (pies, tobillos, rostro, párpados, abdomen). Soplo.

**Características del soplo (Fig. 7.20):**

- Soplo sistólico eyectivo.
- Chasquido protosistólico.
- Segundo ruido disminuido o ausente.
- Frémito sistólico en foco pulmonar.

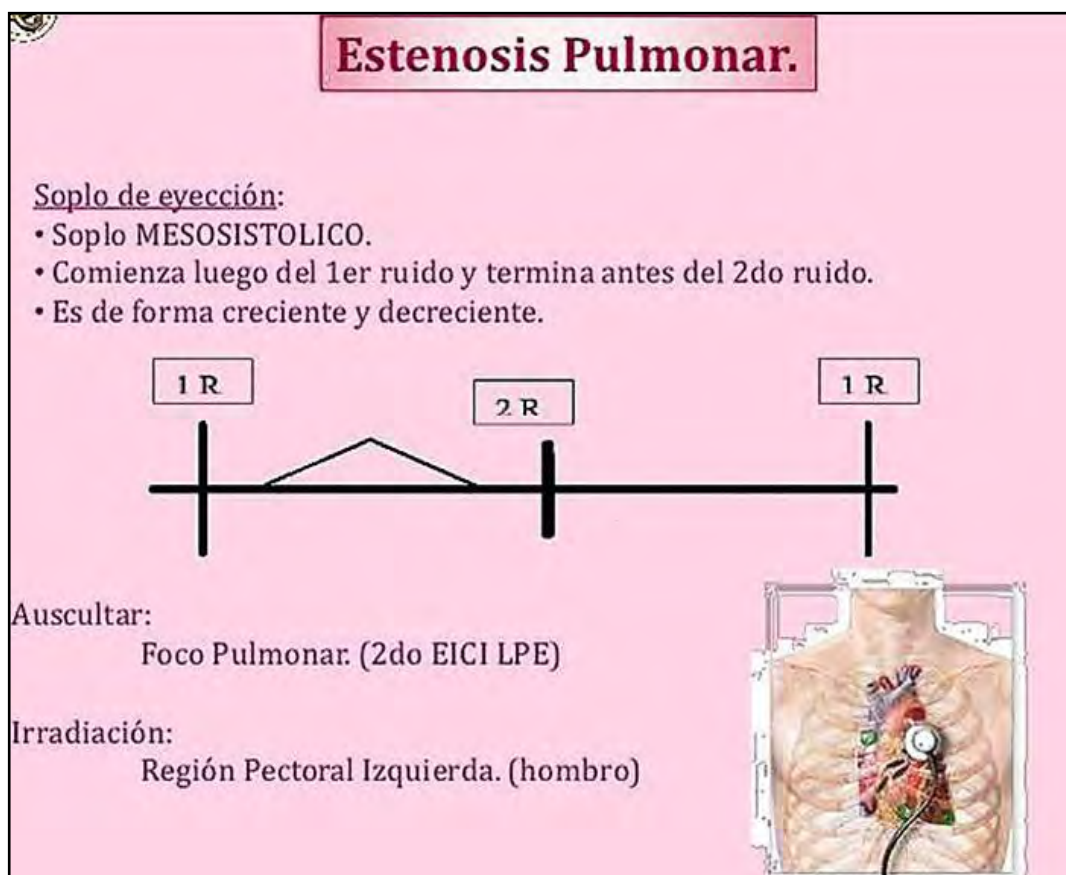


Fig. 7.20 Soplo de la EP (slideshare).

**Diagnóstico:**

- Clínica
- Rx de tórax: corazón de tamaño normal, prominencia del cono de la arteria pulmonar, dilatación post-estenótica.

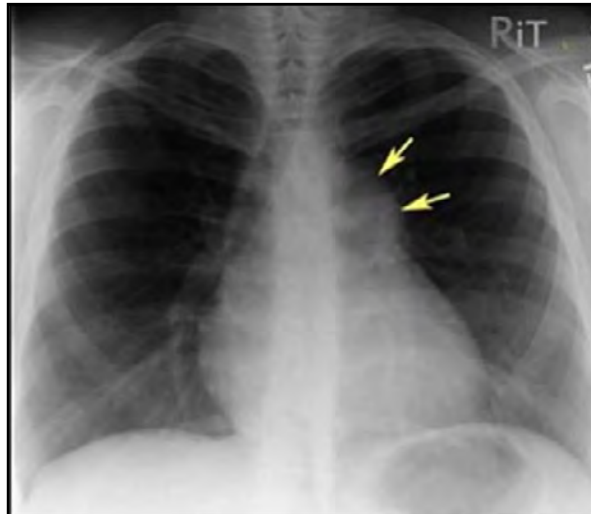


Fig. 7.21 Rx tórax de la EP (wikimedia).

- ECG: hipertrofia VD y AD, ondas T picudas.
- Eco: engrosamiento de la válvula pulmonar con apertura parcial. Flujo turbulento sistólico post-estenótico.

**Tratamiento:**

**Quirúrgico (Fig. 7.22):**

- Valvuloplastia percutánea
- Valvulotomía
- Valvectomía (con/sin parche transanular)
- Reemplazo valvular

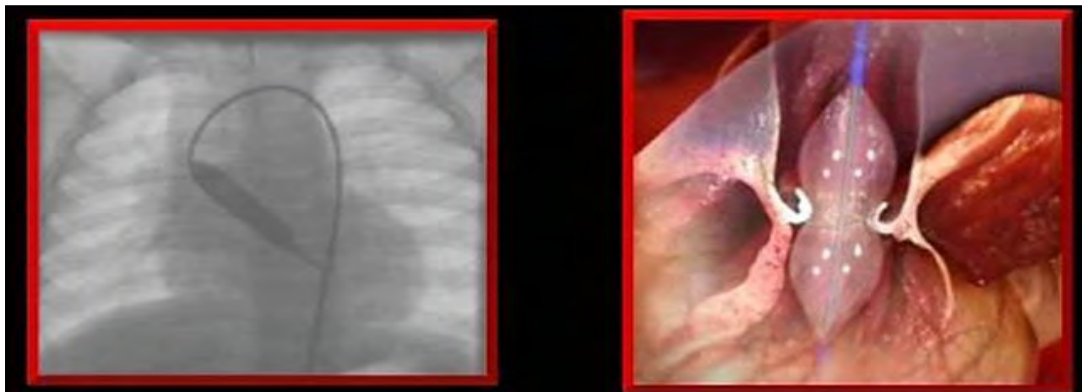


Fig. 7.22 Cirugía de la EP (slideshare).

**6. Insuficiencia pulmonar (IP):** la válvula pulmonar no es suficiente como para evitar el refujo al VD (Fig. 7.23).

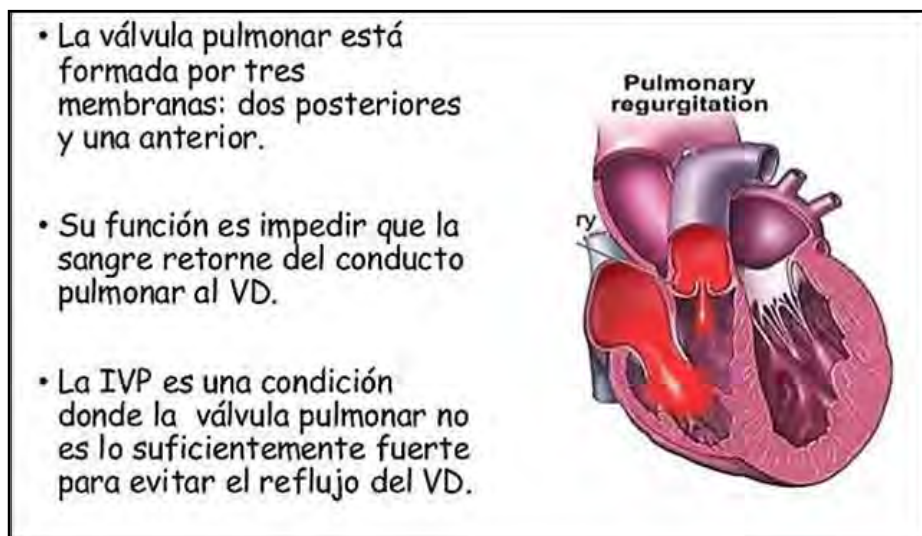


Fig. 7.23 IP (slideshare).

#### Etiología:

- Dilatación idiopática de la arteria pulmonar.
- Hipertensión pulmonar, EPOC.
- Endocarditis, cor pulmonar.
- Neoplasias.
- Afecciones congénitas.
- Iatrogenia.

**Fisiopatología:** IP por cierre anormal de las válvulas sigmoideas pulmonares → reflujo sanguíneo en diástole desde el tronco pulmonar hacia el VD → sobrecarga de volumen del VD → dilatación de cavidades derechas → insuficiencia cardíaca congestiva → arritmias y riesgo de muerte súbita.

**Clínica:** fatiga, disnea, precordialgia, palpitaciones, desmayos, soplo, broncoespasmo. Se palpa impulso sistólico en el área paraesternal izq. y frémito a nivel del segundo espacio intercostal izq.

#### Características del soplo (Fig. 7.24):

- Carece de componente pulmonar en las cardiopatías congénitas.
- Primer ruido de baja intensidad que aumenta con la inspiración.
- Segundo ruido desdoblado, sin componente pulmonar. Aumenta con la hipertensión pulmonar.
- Soplo mesosistólico: de baja intensidad, con clic de apertura debido al hiperflujo pulmonar que se ausculta en segundo espacio intercostal izq.
- Soplo de Graham Steel: secundario a hipertensión pulmonar (+ de 60 mm Hg), decreciente, aumenta con la inspiración y se ausculta en borde paraesternal izq.

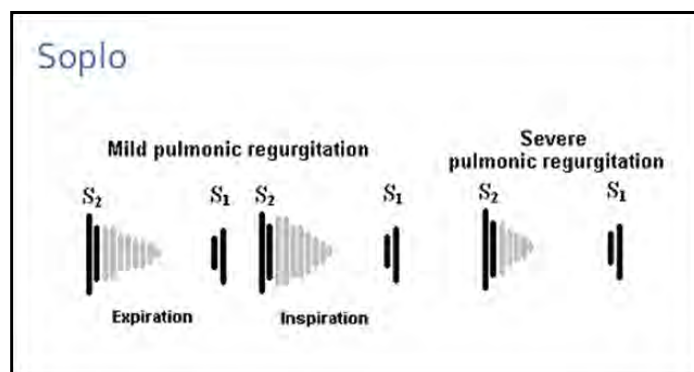


Fig. 7.24 Soplo de la IP (slideshare).

### Diagnóstico

- Clínica
- ECG: sobrecarga ventricular derecha
- Rx tórax: agrandamiento de la arteria pulmonar y del VD, elevación de la punta del corazón.



Fig. 7.25 Rx tórax en la IP (slideshare).

- Eco: dilatación VD, registro de la presión pulmonar, gravedad del compromiso valvular.

### Tratamiento:

- Dieta hiposódica.
- Diuréticos.
- Ejercicios.
- Cirugía: en casos de regurgitación severa, dilatación progresiva del VD, disfunción sistólica del VD: *balón, prótesis valvular, valvulotomía, sustitución de los conductos* (Fig. 7.26).

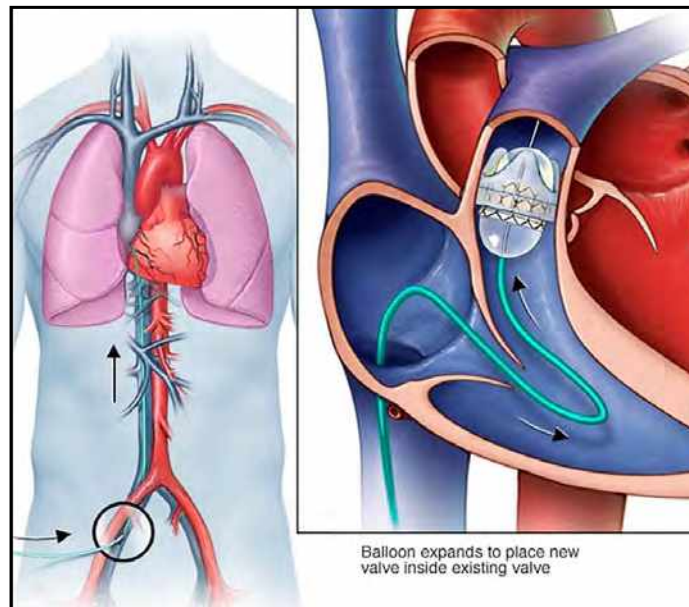


Fig. 7.26 Cirugía en la IP (slideshare).

**7. Estenosis tricuspídea (ET):** es la dificultad al paso de la sangre de la aurícula al ventrículo derecho causado por la reducción del orificio de la válvula tricúspide y causa congestión venosa sistémica. El área funcional valvular disminuye como resultado de la fusión de las comisuras de sus valvas (< de 1 cm<sup>2</sup>) (Fig. 7.27).





Fig. 7.27 ET (slideshare).

**Fisiopatología:** el flujo sanguíneo transvalvular aumenta durante la inspiración o el ejercicio → aumenta el gradiente de presión diastólica entre AD y VD → el llenado del VD está alterado por la obstrucción valvular → congestión venosa sistémica.

**Clínica:** plétora yugular y de venas de la cara, congestión hepática, ascitis refractaria, cirrosis cardíaca, insuficiencia hepática.

**Signos centrales:** chasquido de apertura, retumbo en foco tricuspídeo que aumenta con la apnea post-inspiratoria.

**Signos periféricos:** hipertensión venosa sistémica, ingurgitación yugular, hepatomegalia congestiva, esplenomegalia, red venosa colateral en abdomen, ascitis, edema en miembros inferiores.

**Características del soplo (Fig. 7.28):**

- Refuerzo presistólico.
- Primer ruido fuerte que aumenta con la inspiración.
- Chasquido de apertura y soplo diastólico.

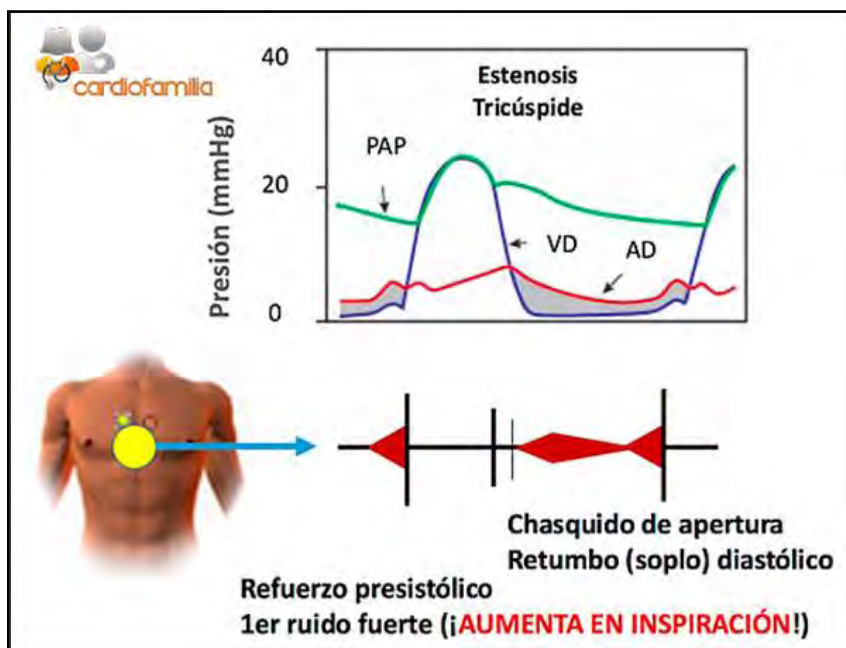
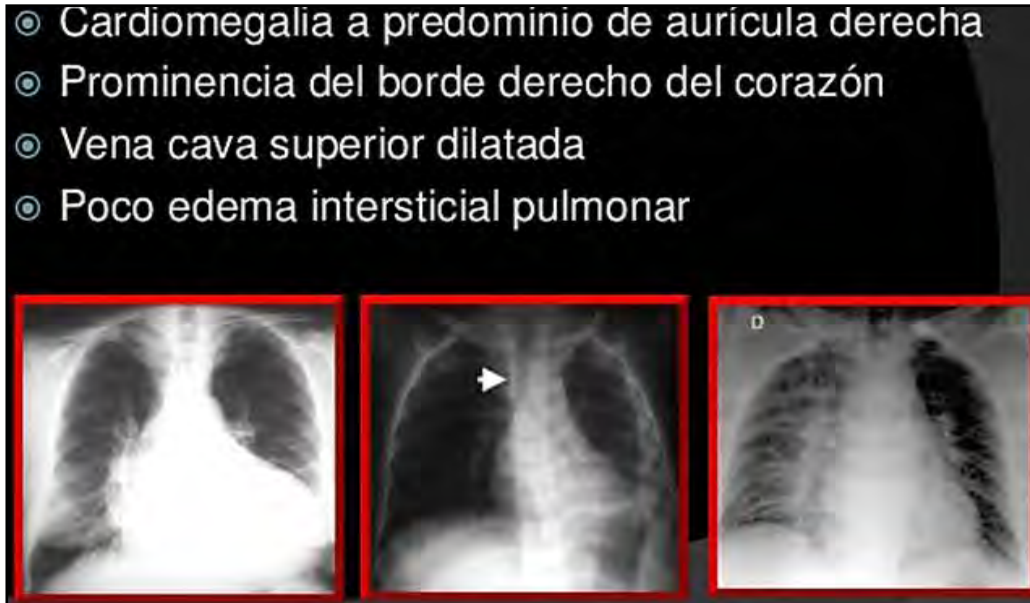


Fig. 7.28 Soplo de la ET (cardiofamilia.org).

**Diagnóstico:**

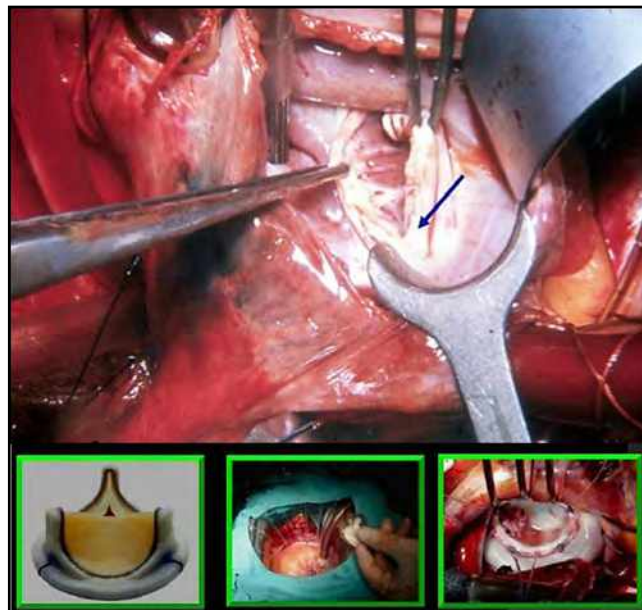
- Clínica.
- ECG: aumento de AD. Suele presentar signos concomitantes de valvulopatía mitral.
- Rx tórax: cardiomegalia, prominencia del borde derecho del corazón, vena cava superior dilatada (Fig. 7.29).



- Eco: registra alteración valvular y repercusión hemodinámica.

**Tratamiento:**

Quirúrgico: comisurotomía, cambio valvular, valvuloplastia tricuspídea mediante catéter balón.



**8. Insuficiencia tricuspídea (IT):** se produce cuando las valvas de la tricúspide no coaptan completamente en la sístole y permiten el regreso de la sangre desde el VD hacia la AD (Fig. 7.31).

**IT orgánica:** la más frecuente es reumática. Presenta retracciones cicatrizales, fusión subvalvular, acortamiento de las cuerdas tendinosas. Otras causas: enfermedad de Ebstein, ruptura de cuerdas tendinosas, infarto de VD.

**IT funcional:** es la más frecuente y muestra dilatación del anillo tricuspídeo. Causas: hipertensión secundaria a embolia pulmonar, hipertensión arterial pulmonar grave, hipertensión pulmonar crónica de cualquier etiología.

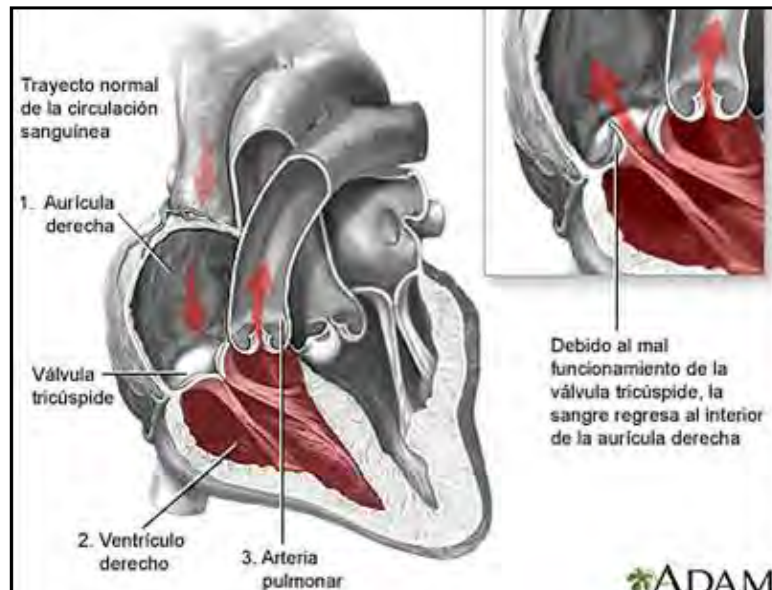


Fig. 7.31 IT (ADAM).

**Etiología:**

- Hipertensión secundaria a embolia pulmonar.
- Hipertensión arterial pulmonar grave.
- Hipertensión pulmonar crónica de cualquier causa.

**Fisiopatología:** regurgitación sistólica hacia AD → sobrecarga de volumen → dilatación de AD y VD, con aumento de presiones → regurgitación hacia el sistema venoso central → latido sistólico venoso y hepático → hipertensión venosa sistémica y congestión venosa.

**Clínica:**

- Hepatomegalia congestiva (dolor en hipocondrio derecho por distensión de la cápsula de Glisson).
- Hígado tricuspídeo (necrosis centrolobulillar).
- Cirrosis cardíaca (insuficiencia hepática: adelgazamiento, astenia, ictericia).

*Signos centrales:* dilatación del VD, soplo de IT, hipertensión arterial pulmonar.

*Signos periféricos:* latido hepático, hepatomegalia congestiva, insuficiencia hepática.

**Características del soplo (Fig. 7.32):**

- Soplo sistólico regurgitante en foco tricuspídeo.
- En casos graves: III ruido derecho y retumbo de hiperfljo.
- Se refuerza con apnea post-inspiratoria.

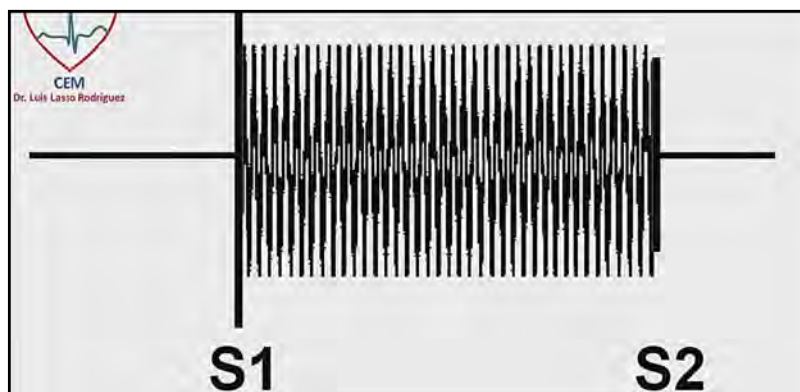


Fig. 7.32 Soplo de la IT (CEM).

**Diagnóstico:**

- Clínica.
- ECG
- Rx tórax (Fig. 7.33): cardiomegalia, dilatación de AD y VD, dilatación del tronco de la arteria pulmonar, distensión de las venas ácigos y cava superior.

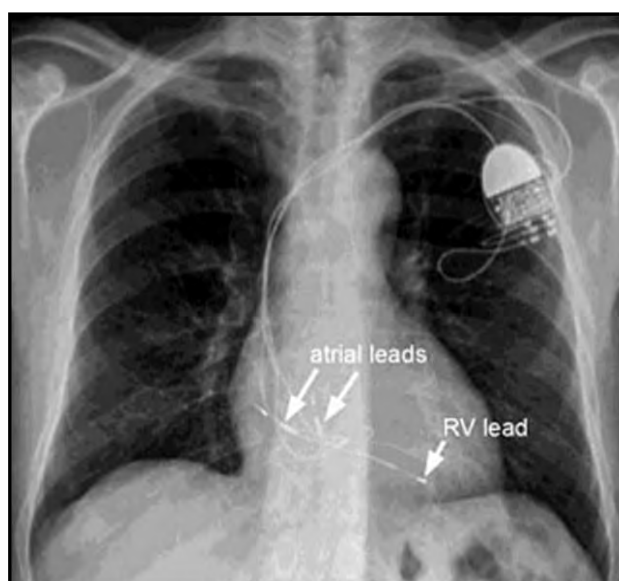


Fig. 7.33 Rx tórax de la IT (slideshare).

Eco: alteración valvular, sobrecarga diastólica de VD, ruptura de cuerdas tendinosas

**Tratamiento:**

- Reposo, dieta hiposódica.
- Diuréticos
- Cirugía: anuloplastia, homoinjertos, sustitución valvular (Fig. 7.34).

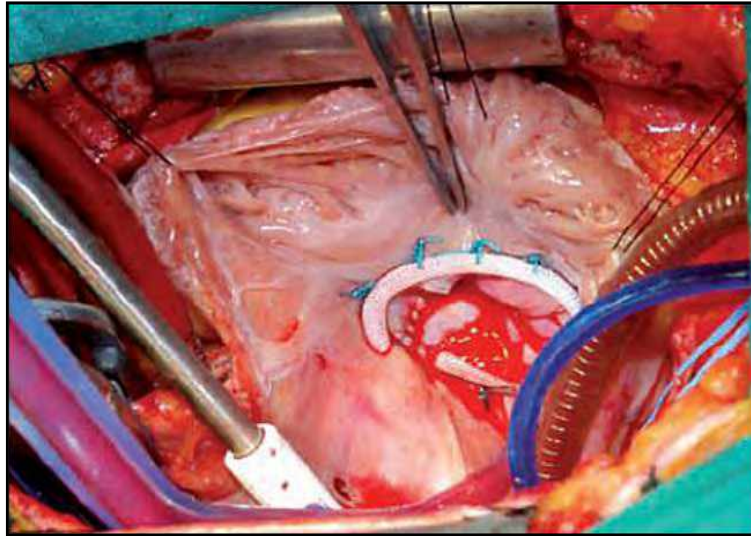


Fig. 7.34 Cirugía de la IT (scielo).

## Referencias

- Aboukhoudir F et al. Lead-related infective endocarditis with massive vegetation causing severe functional tricuspid stenosis. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 66(5):326-329, 2017.
- Agarwal A et al. Results of repeat balloon valvuloplasty for treatment of aortic stenosis in patients aged 59 to 104 years. *Am J Cardiol* 95:43-7, 2005.
- Ahmed M et al. Sudden death as a first manifestation of left atrium thrombus in rheumatic severe mitral stenosis. *J Cardiol Cases* 20(3):99-102, 2019.
- Albertal J et al. Estudio multicéntrico de cirugía cardíaca (ESMUCICA): pacientes valvulares. *Rev Argent Cardiol* 69:68-79, 2001.
- Braunwald E. *Valvular Heart Disease*. Heart Disease 4th ed. Philadelphia, USA: WB Saunders Company; 1992.
- Favalaro R y col. Enfermedad de la válvula aórtica: resultados a 3 años de la cirugía de Ross. *Rev Argent Cardiol* 67:317-24, 1999.
- Galian-Gay L et al. Determinants of long-term outcome of repaired pulmonary valve stenosis. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2019 pii: S1885-5857(19)30075-1.
- Gash AK et al. Left ventricular performance in patients with coexistent mitral stenosis and aortic insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 3:703-711, 1984.
- Godart F et al. Transcatheter tricuspid valve implantation: a multicentre French study. *Arch Cardiovasc Dis* 107(11):583-91, 2014.
- González Torrecilla E et al. Precisión y aplicabilidad de los diversos métodos en técnica Doppler para la cuantificación de la estenosis mitral. *Rev Esp Cardiol* 47:316-326, 1994.
- Haghbayan H, Benjamin IJ, Kreutz R, Olsen MH, Schutte AE, Lopez-Jaramillo P, Frieden TR, Sliwa K, Lackland DT, Brainin M. et al. Management of rheumatic mitral stenosis. *Lancet* 394(10199):637, 2019.
- Hernández Antolín RA et al. Valvotomía mitral percutánea. Experiencia del Hospital Universitario San Carlos de Madrid. *Rev Esp Cardiol* 46:352-363, 1993.
- Indicaciones actuales de la valvuloplastia. En: Sociedad Española de Cardiología, editor. *Normas de Actuación Clínica en Cardiología*. Madrid: Sociedad Española de Cardiología 213-220, 1996.

- Ishii K et al. Natural History and left ventricular response in chronic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 78:357-361, 1996.
- Ishii K et al. Natural history of mitral valve prolapse. *Am J Cardiol* 75:1028-1032, 1995.
- Joseph J et al. Aortic Stenosis: Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy. *Am J Med* 130(3):253-263, 2017.
- Lin M et al. Vasodilator therapy in chronic asymptomatic aortic regurgitation: enalapril versus hidralazine therapy. *J Am Coll Cardiol* 24:1046-1053, 1994.
- Melgares R et al. Success determining factors in percutaneous transluminal balloon valvuloplasty of pulmonary valve stenosis. *Eur Heart J* 12:15-23, 1991.
- Miralles A et al. Valvuloplasty in traumatic aortic insufficiency due to subtotal tear of the intima. *Ann Thorac Surg* 60:1098-1100, 1995.
- Oh JK et al. Transcatheter Versus Surgical Aortic Valve Replacement in Low-Risk, Elderly Patients With Severe Aortic Stenosis. *J Am Coll Cardiol* 74(11):1514-1515, 2019.
- Otto CM, Prendergast B. Aortic-valve stenosis—from patients at risk to severe valve obstruction. *N Engl J Med* 371(8):744-56, 2014.
- Passik CS et al. Temporal changes in the causes of aortic stenosis: A surgical pathologic study of 646 cases. *Mayo Clin Proc* 62:119-123, 1987.
- Pereira JJ et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 39:1356-63, 2002.
- Rivera JM et al. Which physical factors determine tricuspid regurgitation jet area in the clinical setting? *Am J Cardiol* 72:1305-1309, 1993.
- Rosenhek R et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 343:611-7, 2000.
- Sagie A et al. Significant tricuspid regurgitation is a marker for adverse outcome in patients undergoing percutaneous balloon mitral valvuloplasty. *J Am Coll Cardiol* 24:696-702, 1994.
- Vilacosta I et al. Retrograde atrial kick in acute aortic regurgitation. Study of mitral and pulmonary venous flow velocities by transthoracic and transesophageal echocardiography. *Clin Cardiol* 20:35-40, 1997.
- Waclawski J et al. Aortic balloon valvuloplasty as a bridge-to-decision in patients with aortic stenosis. *Postepy Kardiologii Interwencyjnej* 15(2):195-202, 2019.
- Waller BF et al. Pathology of tricuspid valve stenosis and pure tricuspid regurgitation: part I. *Clin Cardiol* 18:97-102, 1995.
- Waller BF et al. Percutaneous balloon dilatation of the mitral valve: an analysis of echocardiographic variables related to outcome and the mechanism of dilatation. *Br Heart J* 60:299-308, 1988.
- Wilson RA et al. Left ventricular response to submaximal and maximal exercise in asymptomatic aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 62:606-610, 1988.

**Miocardopatías:** enfermedad que afecta al miocardio, ya sea de origen primario o secundario.

**Etiología:**

- **Primaria:** idiopática, familiar, fibrosis endomiocárdica.
- **Secundaria:** infecciones, enfermedades metabólicas, conectivopatías, granulomas.

**Clasificación (Fig. 8.1):**

1. **Hipertrofia:** disfunción diastólica.
2. **Dilatada:** disfunción sistólica.
3. **Restrictiva:** disfunción diastólica.
4. **Displasia arritmogénica del VD.**
5. No clasificable.

	PATRÓN ANATOMO-FUNCIONAL	DISFUNCIÓN MECÁNICA	VOLUMEN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO	FRACCIÓN DE EYECCIÓN	ESPESOR PARIETAL
DILATADA		SISTÓLICA	↑↑	20 – 40%	No ↓
HIPERTRÓFICA		DIASTÓLICA	↓ 0 ↓↓	55 – 70%	↑↑
RESTRICTIVA		DIASTÓLICA	No ↓	50 – 60%	No ↑

Fig. 8.1 Miocardopatías. N: normal (SciELO).

1. **Miocardopatía hipertrofia (MH):** enfermedad miocárdica con hipertrofia miocárdica, sin dilatación ventricular. *Primaria:* determinada por genética autosómica dominante (mutaciones en proteínas del sarcómero). *Secundaria:* enfermedades de depósito. **Tipos:** septal asimétrica, concéntrica, apical (Fig. 8.2).

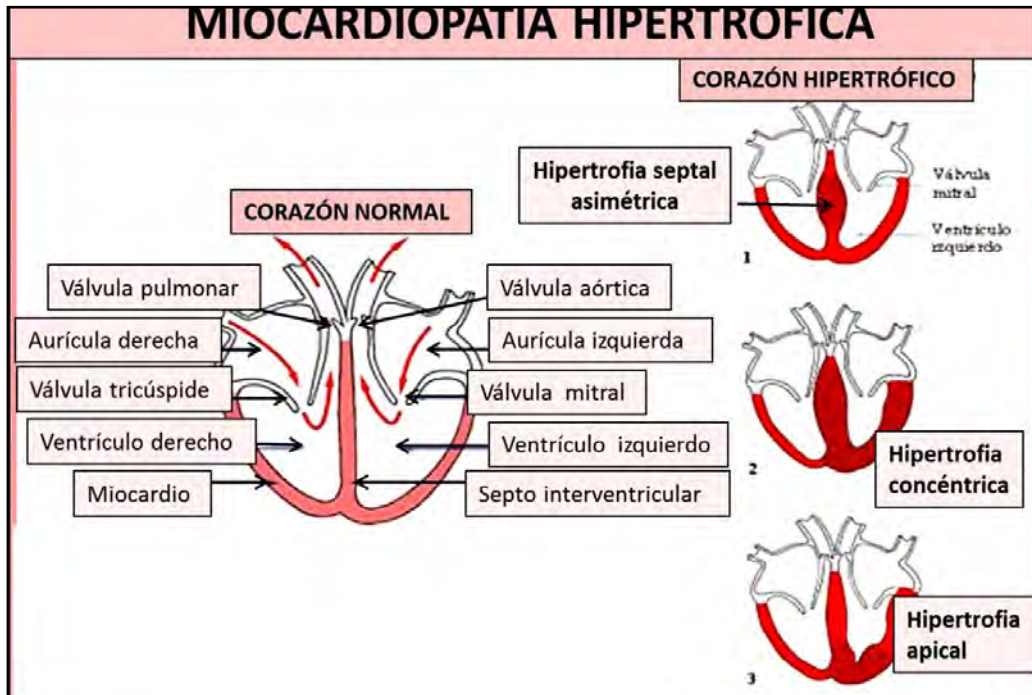


Fig. 8.2 Tipos de miocardiopatías (slideshare).

**Formas especiales:** alcohólica, urémica, toxoplasmosis, antraciclina, SIDA, Chagas.

**Fisiopatología:** se forma hipertrofia miocárdica y se pierde la alineación normal de los cardiomiocitos (desalineación miocárdica). Hay baja distensibilidad por llenado diastólico anormal y obstrucción intermitente de la salida ventricular. Se presenta disfunción diastólica (Fig. 8.3).

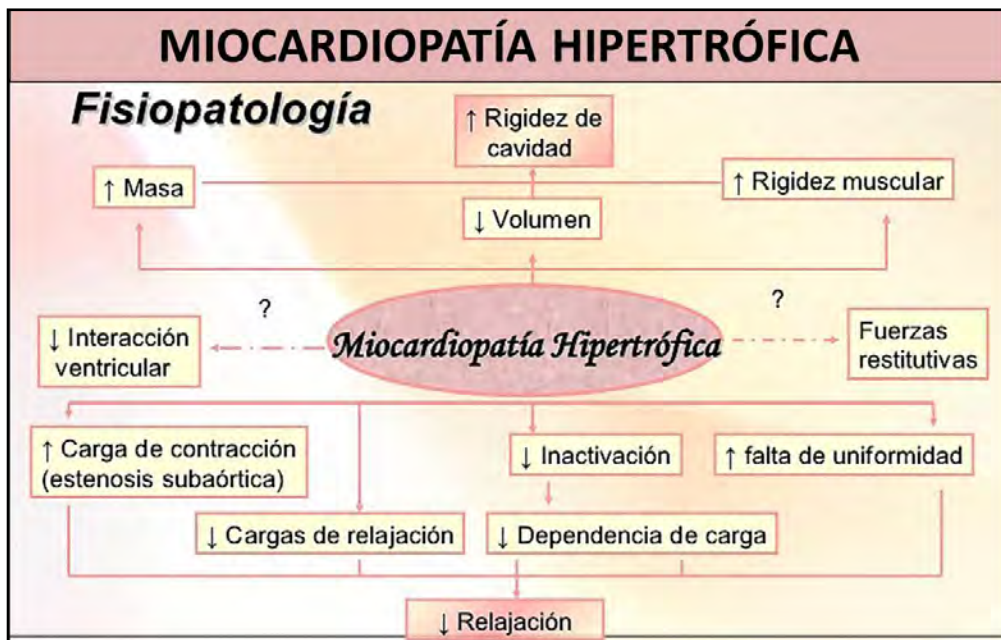


Fig. 8.3 Fisiopatología de la MCH (Braunwald).

**Patología:** Macroscopía: paredes miocárdicas gruesas, hipertrofia septal asimétrica. Microscopía: hipertrofia de los cardiomiocitos, desorganización de los haces musculares y fibrosis intersticial (Fig. 8.4).



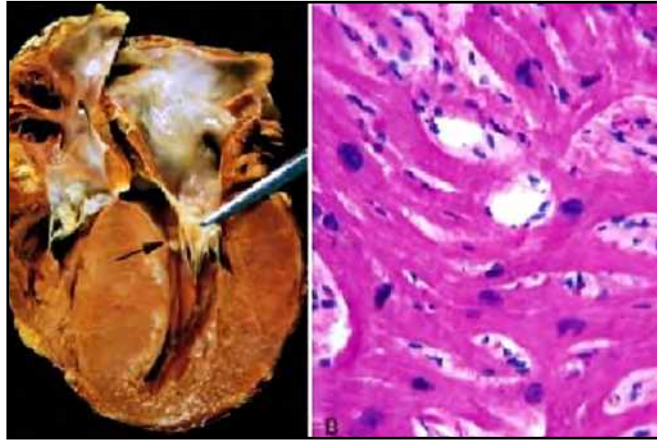


Fig. 8.4 Patología de la MCH (Braunwald).

**Clínica:** desmayo súbito, precordialgia, vértigo, fatiga, disnea, palpitaciones.

*Examen físico:* ruidos cardíacos aumentados, presencia de un cuarto ruido, pulso carotídeo rápido, soplo sistólico de eyección (40%) y de regurgitación mitral ocasional.

Cursa con volumen sistólico disminuido.

**Diagnóstico:**

- Clínica.

- Rx tórax: normal a cardiomegalia, frecuente calcificación del anillo mitral (Fig. 8.5).



Fig. 8.5 Rx de tórax de la MCH (wordpress.com).

**Tratamiento:**

- *Médico:* bloqueadores  $\beta$  adrenérgicos, antagonistas del Ca.

- *Quirúrgico:* miomectomía: extirpación de una porción del septo interventricular engrosado, ampliando la vía de salida del VI (Fig. 8.6).



Fig. 8.6 Miomectomía en la MH (slideshare).

**2. Miocardiopatía dilatada (MD):** dilatación progresiva del corazón con disfunción contráctil sistólica. Se caracteriza por presentar VI adelgazado, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca (Fig. 8.7).

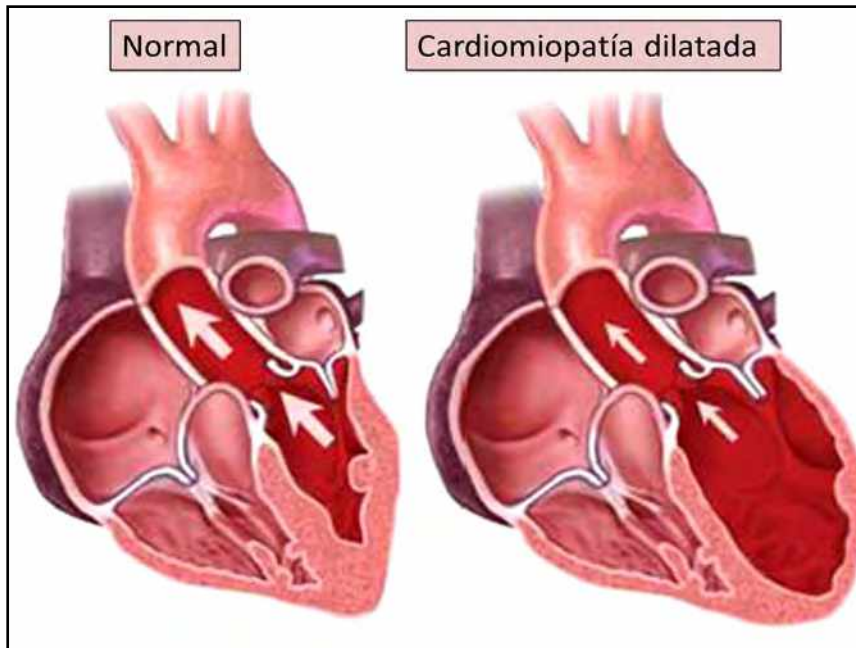


Fig. 8.7 Miocardiopatía dilatada (MCD) (Mayo Clinic).

**Etiología:** factores genéticos y familiares, miocarditis viral, anomalías inmunes, enfermedades nutricionales, fármacos, alteraciones del citoesqueleto cardíaco.

**Fisiopatología:** deterioro hemodinámico → caída del gasto cardíaco → manifestaciones de insuficiencia cardíaca, hipertrofia y dilatación → cardiomegalia → destrucción del sistema cardionector → arritmias y dilatación del anillo valvular/ pérdida de orientación de los músculos papilares → insuficiencia valvular mitral y tricuspídea.

**Patología:** VI agrandado con trombos parietales, miocitos hipertrofiados, fibrosis, cicatrización (Fig. 8.8).



Fig. 8.8 Histopatología de la MCD (conganat.com).



Fig. 8.9 Rx tórax de la MCD (cardiofamilia).

- ECG: taquicardia, crecimiento auricular, QRS de bajo voltaje, bloqueo de rama izq, alteraciones de repolarización (ondas Q patológicas).
- Eco: VI dilatado, paredes muy adelgazadas, pobre función sistólica, agrandamiento auricular, trombos murales. Descenso de la fracción de eyección.
- Doppler: insuficiencia mitral y tricuspídea.

**Tratamiento:**

- Limitar la actividad física, dieta hiposódica.
- Digoxina, diuréticos, inhibidores de ECA,  $\beta$ bloqueantes adrenérgicos, anticoagulantes.
- Trasplante cardíaco.

**3. Miocardiopatía restrictiva (MR):** es una enfermedad del miocardio que produce disfunción diastólica secundaria a un aumento de la rigidez del ventrículo por infiltración o fibrosis.

**Etiología:** puede ser primaria-idiopática o secundaria: amiloidosis, heterocromatosis, sarcoidosis, miocardiopatía de Loeffler, esclerodermia.

**Clasificación (Fig. 8.10).**

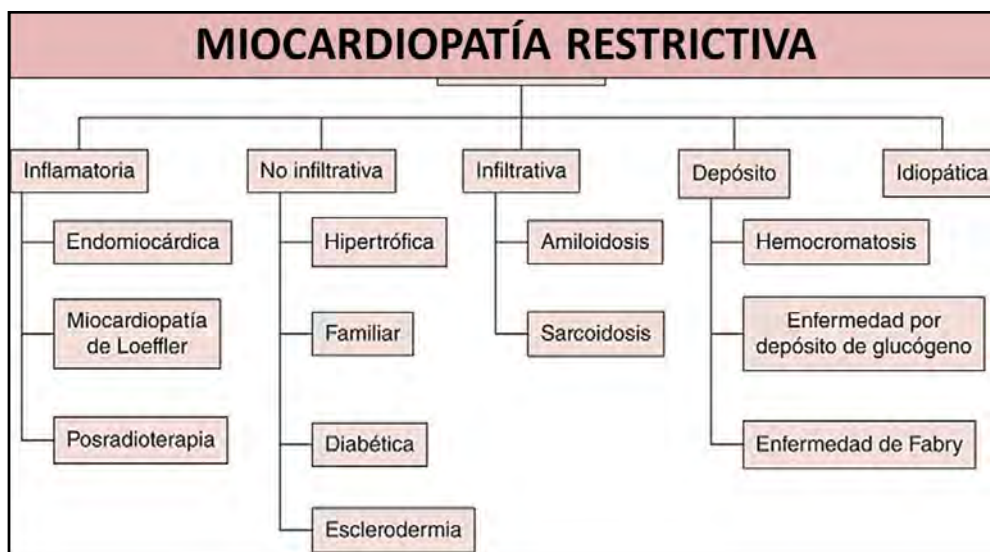


Fig. 8.10 Clasificación miocardiopatías restrictivas (MCR) (slideshare).

Tipos (Fig. 8.11):

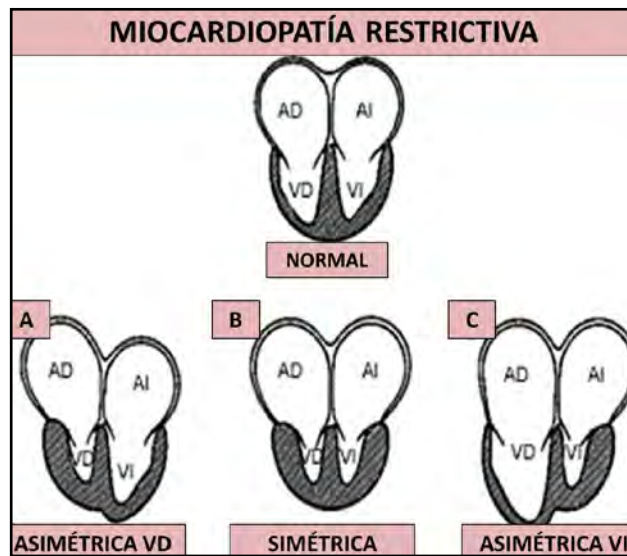


Fig. 8.11 Clasificación miocardiopatías restrictivas (MCR) (slideplayer).

- **Miocardiopatía restrictiva simétrica (tipo A):** cursa con impedimento del llenado diastólico en ambos ventrículos y dilatación auricular. Aparece en amiloidosis, glucogenosis, fibrosis intersticial difusa y enfermedad de Davis.

- **Miocardiopatía restrictiva asimétrica del VI (Tipo B):**

- **Miocardiopatía restrictiva asimétrica del VD (Tipo C):**

**Patología:** ventrículos normales o poco aumentados, cavidades no dilatadas, miocardio no distensible, fibrosis intersticial. Biopsia endomiocárdica: fibrosis endocárdica y subendocárdica ventricular (Fig. 8.12).

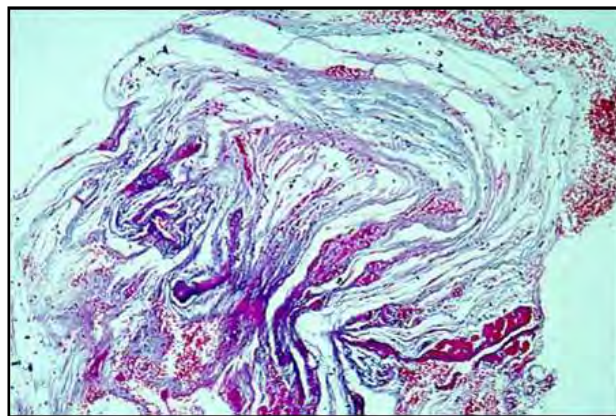


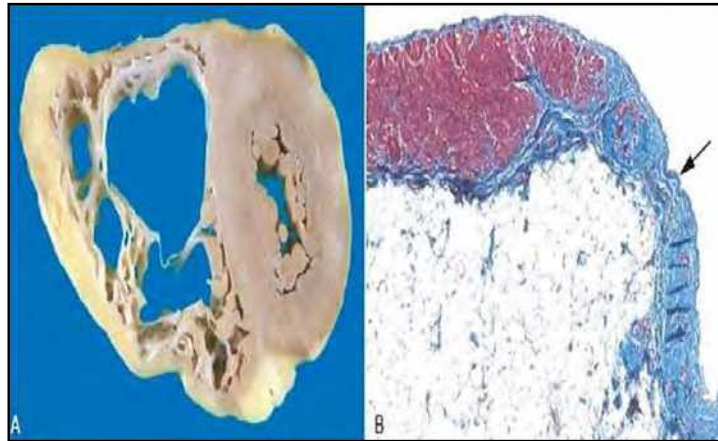
Fig. 8.12 Histopatología de la miocardiopatía restrictiva (MCR) (uninet.edu).

**Tratamiento:** específico de cada enfermedad. Resección del endocardio (mortalidad 15-25%) y el recambio valvular mitral o tricúspide en la fibrosis endomiocárdica.

**4. Miocardiopatía ventricular derecha arritmogénica:** hereditaria (autosómica dominante) que cursa con insuficiencia del VD derecho.

**Clínica:** taquicardia, fibrilación ventricular, muerte súbita.

**Patología:** dilatación de VD y fibrosis (Fig. 8.13).



**Fig. 8.13 Miocardiopatía del VD.**

A. Macroscopía: dilatación de VD. B. VD: fibrosis (azul) y tejido adiposo (slideshow).

**Tratamiento:** no es totalmente efectivo. Arritmias: tratamiento sintomático: bloqueadores beta, sotalol, amiodarona y ablación por radiofrecuencia.

## Referencias

- Ahmad F. Molecular genetics of arrhythmogenic right ventricular dysplasia-cardiomyopathy. *Clin Invest Med* 26:167-78, 2003.
- Alcalai R et al. A recessive mutation in desmoplakin causes arrhythmogenic right ventricular dysplasia, skin disorder, and woolly hair. *J Am Coll Cardiol* 42: 319-27, 2003.
- Batzner A et al. Hypertrophic Obstructive Cardiomyopathy. *Dtsch Arztebl Int* 116(4):47-53, 2019.
- Bauer F et al. Determinant of left atrial dilation in patients with hypertrophic cardiomyopathy: a real-time 3-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 17(9):968-75, 2004.
- Brieler J et al. Cardiomyopathy: An Overview. *Am Fam Physician* 15; 96(10):640-646, 2017.
- Calderon-Dominguez M et al. Emerging role of microRNAs in dilated cardiomyopathy: evidence regarding etiology. *Transl Res* 23, 2019. doi: 10.1016/j.trsl.2019.08.007.
- Crilly JG et al. Hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric gene mutations is characterized by impaired energy metabolism irrespective of the degree of hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 41(10):1776-82, 2003.
- Chan J et al. A new approach to assess myocardial work by non-invasive left ventricular pressure-strain relations in hypertension and dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 20(1):31-39, 2019.
- Davies JM. The Cardiomyopathies: an overview. *Heart* 83:469-474, 2000.
- Domínguez J y col. Regulación de la expresión génica en el miocardio durante el desarrollo cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 55: 167-84, 2002.
- Donal E et al. Multimodality imaging in the diagnosis, risk stratification, and management of patients with dilated cardiomyopathies: an expert consensus document from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2019. pii: jez178. doi: 10.1093/ehjci/jez178.
- Fasand R et al. Cardiac Sarcoidosis: A cause of infiltrative cardiomyopathy *Cleveland Clinic J Med* 71 (6):483-489, 2004.
- Firoozi S et al. Septal myotomy-myectomy and transcatheter septal alcohol ablation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy. A comparison of clinical, haemodynamic and exercise outcomes. *Eur Heart J* 23(20):1617-24, 2002.

- Gentile P et al. Dilated Cardiomyopathy With Mid-Range Ejection Fraction at Diagnosis: Characterization and Natural History. *J Am Heart Assoc* 8(17):e010705, 2019.
- Goffe D, Calkins H. Cardiomiopatías relacionadas con la muerte súbita. *Cardiomiopatía hipertrófica*. *Prog Cardiovasc Dis* 62 (3): 212-216, 2019.
- Gutiérrez Zamora A: Abordaje diagnóstico de las miocardiopatías mediante resonancia magnética. *Arch Cardiol Mex* 75:90-95, 2005.
- Laitinen PJ et al. Mutations of the cardiac ryanodine receptor (RyR2) gene in familial polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 103:485-90, 2001.
- Larkin G et al. Hypertrophic cardiomyopathy: New hope for an old disease. *Nursing* 49(9):24-31, 2019.
- Maron BJ et al. Paradigm of Sudden Death Prevention in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ Res* 125(4):370-378, 2019.
- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *Jama* 287 (10): 1308-20, 2002.
- Mason JW. Endomyocardial biopsy and the causes of dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 23:591-592, 1994.
- McKenna W et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. Task Force of the Working Group Myocardial and Pericardial Disease of the European Society of Cardiology. *Br Heart J* 71:215-8, 1994.
- Mestroni L et al. Clinical and pathologic study of familial dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 65:1449-1453, 1990.
- Murphy RT, Starling RC: Genetics and cardiomyopathy: Where are we now? *Cleveland Clinic J Med* 72(6):465-483, 2005.
- Nagueh SF, Mahmarian JJ. Noninvasive cardiac imaging in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 48(12):2410-22, 2006.
- Olson TM et al. Actin mutations in dilated cardiomyopathy, a heritable form of heart failure. *Science* 280:750-752, 1998.
- Porcari A et al. Current diagnostic strategies for dilated cardiomyopathy: a comparison of imaging techniques. *Expert Rev Cardiovasc Med* 17(1):53-63, 2019.
- Rampazzo A et al. Mutation in human desmoplakin domain binding to plakoglobin causes a dominant form of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 71:1200-6, 2002.
- Ricci F et al. Pulmonary blood volume index as a quantitative biomarker of haemodynamic congestion in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart J Cardiovasc Imaging* 29, 2019. pii: jez213. doi: 10.1093/ehjci/jez213.
- Rickers C et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 112(6):855-61, 2005.
- Rizzo S et al. Update on cardiomyopathies and sudden cardiac death. *Forensic Sci Res* 4(3):202-210, 2019.
- Romero-Farina G et al. Myocardial SPET in hypertrophic cardiomyopathy. *Rev Esp Cardiol* 53(12):1589-95, 2000.
- Schlitt A et al. Cardiomyopathy. *MMW Fortschr Med* 161(1):48-55, 2019.
- Schultheiss HP et al. Dilated cardiomyopathy. *Nat Rev Dis Primers* 9;5(1):32, 2019.
- Shin MS et al. Relationship between leftatrial and leftventricular function in hypertrophic cardiomyopathy: a real-time 3-dimensional echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr* 19 (6):796-801, 2006.
- Spirito P. et al. Magnitude of leftventricular hypertrophy and risk of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 342 (24):1778-85, 2000.
- Woo A et al. Clinical and echocardiographic determinants of longterm survival after surgical myectomy in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 111(16):2033-41, 2005.

TRASTORNOS DEL RITMO CARDÍACO

**ARRITMIA CARDÍACA:** implica no sólo una alteración del ritmo cardíaco, sino también cualquier cambio en el lugar de inicio o secuencia de la actividad eléctrica del corazón que se aparte de lo normal.

**Clasificación (cuadro 9.1):**

TIPOS	Mecanismo	Localización
<b>TAQUIARRITMIAS:</b>		
Taquicardia sinusal	Automatismo	Nódulo S-A
<b>Extrasístoles:</b> - Supraventriculares - Ventriculares	Automatismo Automatismo	Aurícula, unión AV Ventriculos
<b>Taquicardias supraventriculares:</b> - Taquicardia paroxística SV - Taquicardia auricular c/bloqueo - Taquicardia auricular - Taquicardia no paroxística: unión AV	Reentrada ó automatismo inducidos	Aurícula ó unión A-V
<i>Flutter auricular</i>	Reentrada	AD
Fibrilación auricular	Reentrada	Aurículas
<b>Taquicardias ventriculares:</b> - Taquicardia ventricular - Ritmo idioventricular acelerado - <i>Torsades de pointes</i> Fibrilación ventricular Parasistolia	Reentrada Automatismo Inducidos Reentrada Automatismo + conducción	Ventriculos Purkinje Ventriculos Ventriculos -----
<b>BRADIARRITMIAS</b>		
- Bradicardia sinusal	Automatismo	Nódulo S-A
- Bloqueo sinoauricular	Conducción	Nódulo S-A
- Bloqueo aurículo-ventricular	Conducción	Unión AV, His

Cuadro 9.1 Clasificación de las arritmias.

- *Arritmias según ECG:* regulares, irregulares, rápidas, lentas, QRS angostos/anchos (**Fig. 9.1**):

## Clasificación según ECG

- **Regulares: taquicardias paroxísticas SV**
- **Irregulares: fibrilación auricular**
- **Rápidas o taquiarritmias (FC > 100 l/m)**
- **Lentas o bradiarritmias (FC < 60 l/m)**
- **QRS angostos (< 0,12 seg): taquicardias paroxísticas SV**
- **QRS anchos (> 0,12 seg): taquicardia ventricular**

Fig. 9.1 Arritmias según ECG (slideshare).

*Mecanismos de las arritmias cardíacas: automatismo, reentrada, parasistolia (fig. 9.2).*

## Mecanismos de las arritmias cardíacas

- **Trastornos del automatismo**
  - Normal
  - Anormal
  - Actividad gatillada
  - Post despolarizaciones precoces
  - Post-despolarizaciones tardías
- **Trastornos en la conducción de los impulsos**
  - Reentrada
- **Combinación de ambos.**
  - Parasistolia

Fig. 9.2 Mecanismos de las arritmias cardíacas (slideshare).

**A. TAQUIARRITMIAS:** el aumento de la frecuencia cardíaca tiene diferentes consecuencias hemodinámicas según haya o no una cardiopatía.

- a. De QRS angosto → son supraventriculares.
- b. De QRS ancho → son ventriculares (fig. 9.3).



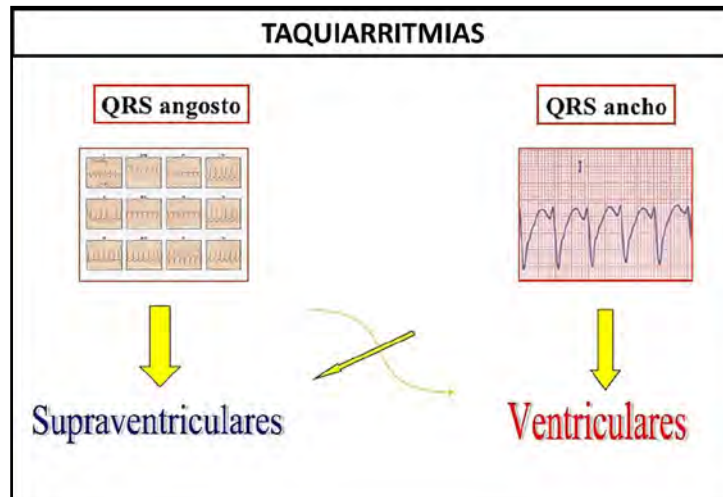


Fig. 9.3 Taquiarritmias (slideshare).

**1. Taquicardia sinusal (Fig. 9.4):** es a menudo fisiológica. En general, no provoca trastornos hemodinámicos. Se considera patológica en presencia de insuficiencia cardíaca. Puede dar angina.

Cursa con *aumento del automatismo* debido a un mayor tono simpático o descenso del tono vagal.

*Localización:* nódulo sino-auricular (S-A).

Presenta ondas sinusales. Frecuencia: 100 y 150 lpm.

Complejos QRS normales.

**Etiología:** ejercicio, estimulantes (café, tabaco, drogas), fiebre, estrés, hipertiroidismo, anemia, shock, fármacos.

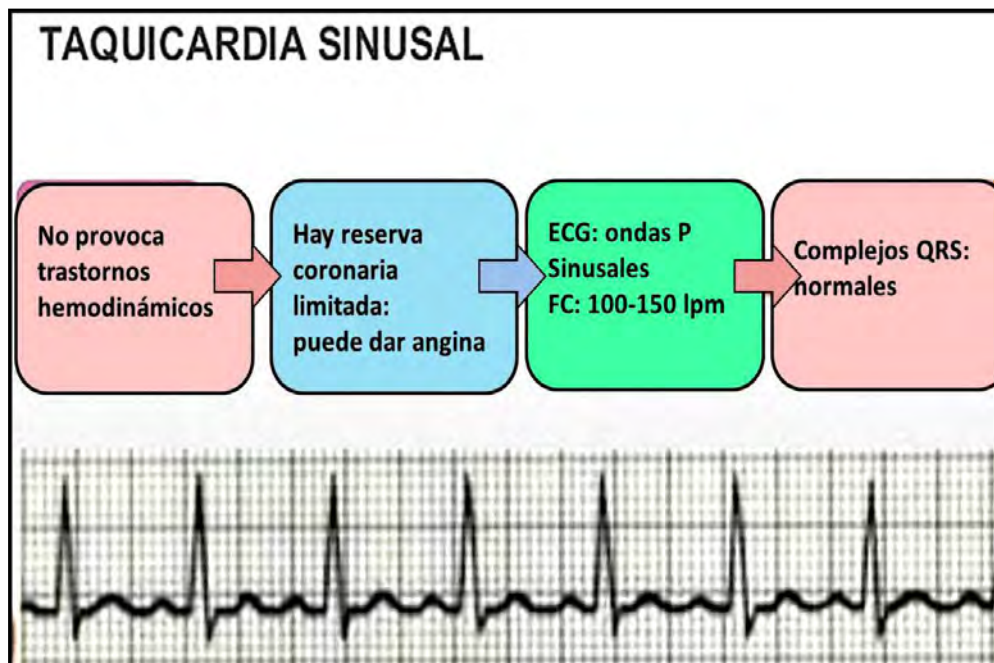


Fig. 9.4 Taquicardia sinusal (slideshare).

ECG: ondas P sinusales, frecuencia: 100-150 lpm, QRS normales.

**Tratamiento:** se corrige al tratar la causa primaria y sólo en pacientes sintomáticos debe valorarse el tratamiento con  $\beta$  bloqueantes.

- **Latidos supraventriculares prematuros:** son latidos adelantados que se originan a nivel supraventricular. Se deberían a consumo de café, alcohol o tabaco, estados de ansiedad o hipertiroidismo. Pueden preceder a la instauración de una fibrilación auricular (FA). No representan una limitación para la actividad del paciente y no constituyen un factor de riesgo cardiovascular.

- **Latidos ventriculares prematuros:** la mayor parte de los pacientes con latidos ventriculares prematuros en relación al ritmo de base están asintomáticos. Cuando se perciben, pueden generar cierta ansiedad. Si existe cardiopatía de base como antecedentes de infarto de miocardio (IM), el pronóstico es peor. Se demostró una mayor mortalidad en pacientes con antecedentes de IM y latidos ventriculares prematuros tratados con flecainida y encainida. Por tanto, deben evitarse los fármacos antiarrítmicos que llevarían a un efecto proarrítmico, y sólo en el caso de sintomatología asociar  $\beta$  bloqueantes. El paciente puede desarrollar una actividad normal, siempre condicionada por su cardiopatía de base.

## 2. Extrasístoles:

a. **Extrasístoles supraventriculares (fig. 9.5):** muy frecuentes.

*Localización:* origen ectópico: *aurícula, venas que drenan aurículas, nódulo sinusal o unión AV.*

Pueden ser precoces o de escape.

Hay *aumento del automatismo*. Las extrasístoles son muy comunes en personas sanas (< 100-200/24 hs) (ancianos), pero pueden aparecer en cualquier cardiopatía.

**Etiología:** emociones, estimulantes.

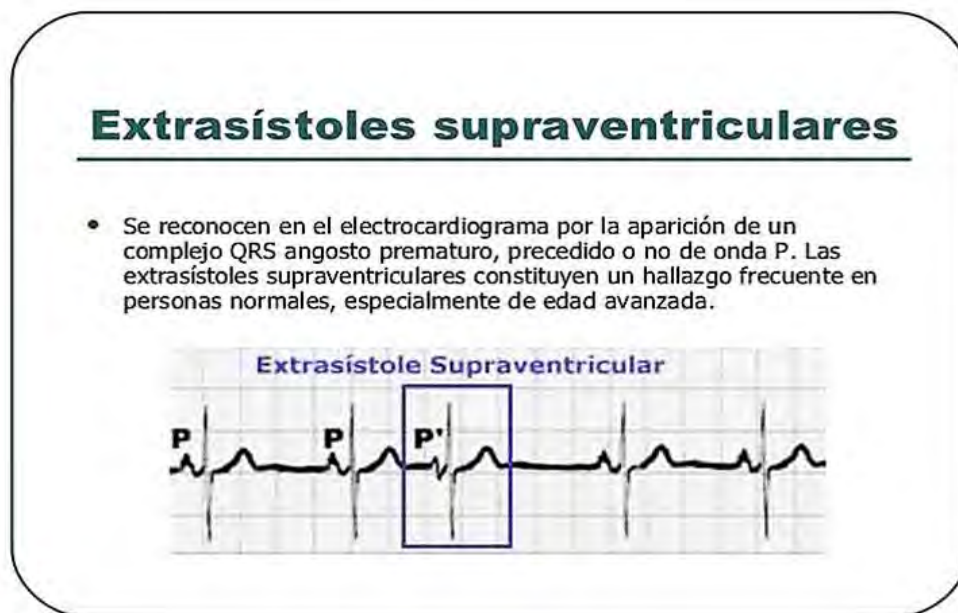


Fig. 9.5 Extrasístoles supraventriculares (slideshare).

Desencadenan taquiarritmias por **mecanismo de reentrada:** el impulso que llega desde el nódulo sinusal (NS) sigue dos vías: *rápida y lenta*.

a. Alcanza el haz de His por la vía rápida.

b. Vía lenta: al llegar a este punto choca con el anterior. Ambos impulsos se extinguen.

c. Cuando aparece una extrasístole supraventricular precoz, encuentra aún refractaria a la vía rápida y se propaga en sentido descendente por la vía lenta.

d. Al llegar al nódulo AV, si la vía rápida está excitable en sentido retrógrado, el impulso se desplazará en forma ascendente.

e. Al volver al extremo craneal del circuito, vuelve a encontrar excitable la vía lenta, descendiendo y cerrando la reentrada (Fig. 9.6).

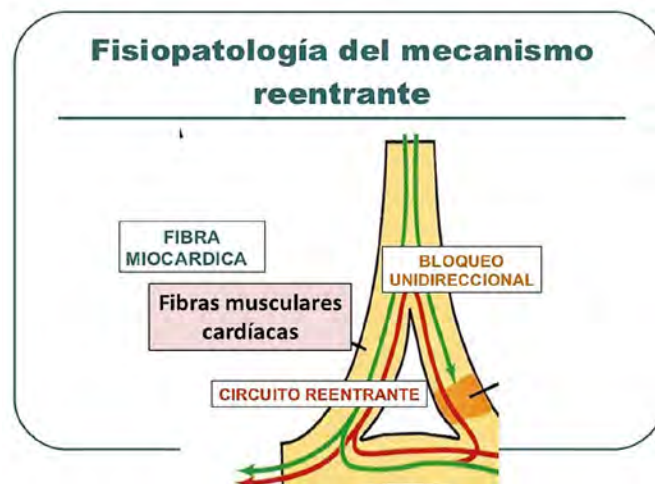


Fig. 9.6 Mecanismo de reentrada (slideshare).

ECG: el registro muestra un ritmo regular en el que de repente aparece un *QRS angosto anticipado* y luego una *pequeña pausa compensadora* hasta enlazar de nuevo con el ritmo normal (intervalo PR > 120 seg) (Fig. 9.7).

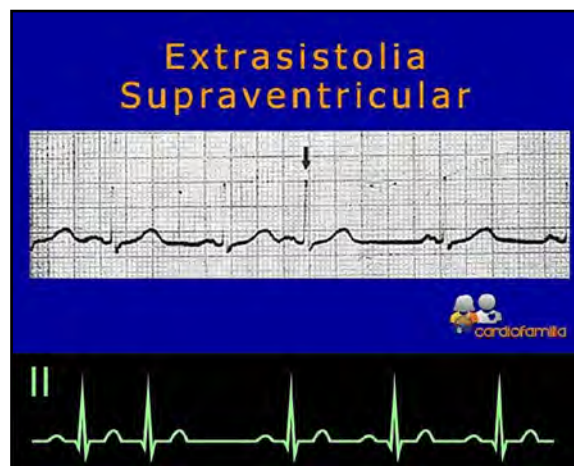


Fig. 9.7 ECG: extrasístoles supraventriculares (cardiofamilia).

**Tratamiento:** eliminar los factores desencadenantes. Con extrasístoles numerosas se usan  $\beta$  bloqueantes o antagonistas del calcio.

**b. Extrasístoles ventriculares (Fig. 9.8):** se detectan en pacientes sanos o portadores de cardiopatías estructurales. Se sienten palpitaciones y se diagnostican por ECG.

Los impulsos ventriculares aislados se producen por *mecanismo de reentrada intraventricular*, *aumento del automatismo ventricular* o *focos ectópicos*.

Se clasifican:

Por su frecuencia:

- Bigeminismo: un latido normal y una extrasístole.
- Trigeminismo: dos latidos normales una extrasístole.
- Formas complejas: dos o más extrasístoles juntas.

Por su morfología:

- Monomorfas: todas las extrasístoles son iguales.
- Polimorfas: se ven varias morfologías.

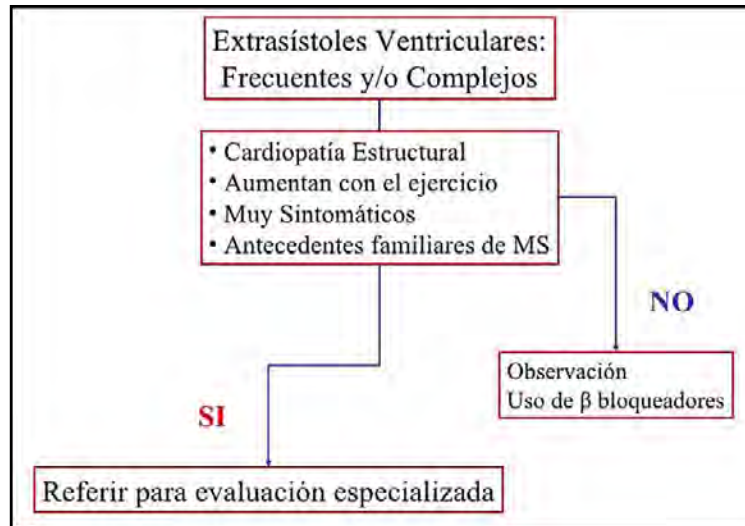


Fig. 9.8 Extrasístoles ventriculares (slideshare).

**Etiología:** estimulantes (ansiedad, estrés, alcohol, cafeína, simpaticomiméticos), hipoxia, trastornos electrolíticos o intoxicación digitalica. Pueden requerir evaluación con especialistas.

**Clínica:** se sienten palpitaciones y se diagnostican por ECG.

**ECG:** el complejo ectópico es prematuro, el *complejo QRS es anormal en duración (> 0.11 seg) y configuración*. Suele haber una *pausa compensatoria completa* luego de la extrasístole (Fig. 9.9).

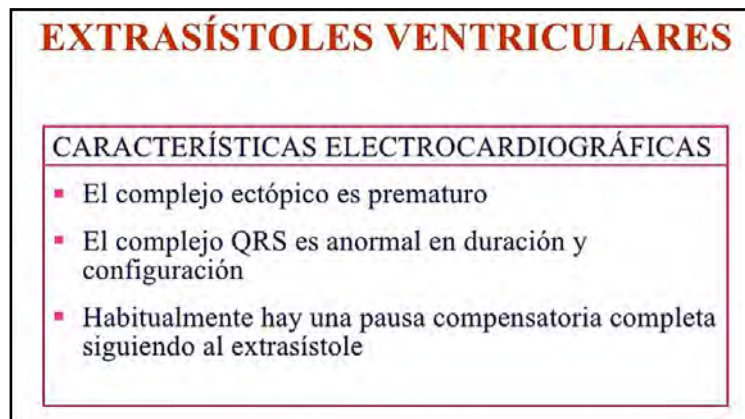


Fig. 9.9 Extrasístoles ventriculares (slideshare).

**Tratamiento:** lidocaína, bloqueantes  $\beta$ , antiarrítmicos clase 1, amiodarona.

### 3. Taquicardias supraventriculares:

**a. Taquicardia paroxística supraventricular (TPS):** sucesión rápida de 3 o más extrasístoles consecutivas originadas por encima del haz de His. Comienza con una extrasístole auricular y tiene duración variable: segundos a días. *Mecanismo:* reentrada (95%), aumento del automatismo o impulsos inducidos. Frecuencia: 160-200 lpm.

A frecuencias más rápidas, el nódulo AV no puede conducir el impulso y se producen bloqueos. El 75% tiene origen en la unión AV (*síndrome de Wolff-Parkinson-White*) (Fig. 9.10) y en las aurículas.

### SME. WOLFF-PARKINSON-WHITE

---

- **Congénito**
- **Prevalencia: 0,1-0,3 % población general.**
- **Relación Hombre/Mujer: 2/1**
- **Asociado a arritmias SV: 40 - 80 %**
- **Presentación clínica arritmias**
  - 25% entre 0 - 10 años**
  - 33% entre 11 - 20 años**
  - 23% entre 21 - 30 años**
- **Vías múltiples: 5 - 20 %**

Fig. 9.10 Sme. W-P-W (slideshare).

Aparece en personas sanas o portadoras de cardiopatías (reumática, isquémica, metabólica), hipertiroidismo, anemia (Fig. 9.11).

**Etiología: fenómeno de reentrada (95%):**

- a. Bloqueo unidireccional.
- b. Propagación por vía alterna.
- c. Re-excitación proximal.

ECG: 3 o más extrasístoles consecutivas.

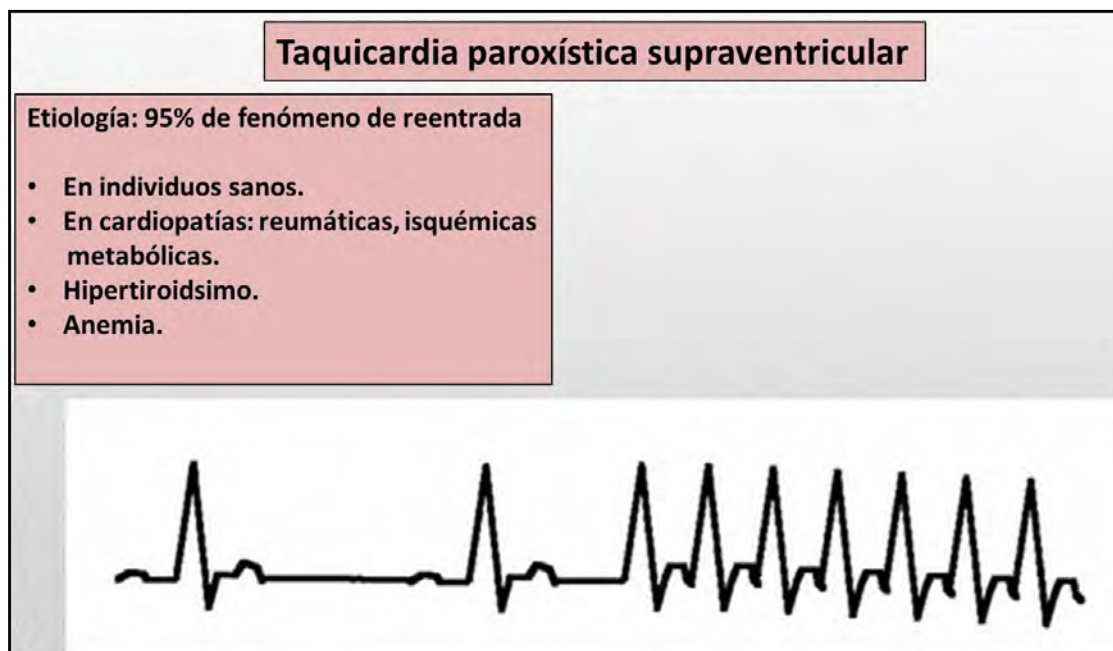


Fig. 9.11 TPS (slideshare).

**Tratamiento agudo:** maniobras vagales, fármacos (adenosina, verapamilo), cardioversión eléctrica (Fig. 9.12).



Fig. 9.12 TPS: tratamiento agudo (slideshare).

**Tratamiento crónico:** se trata la crisis, se previenen las recurrencias ( $\beta$  bloqueantes, diltiazem) y estudio electrofisiológico. Se hace ablación por radiofrecuencia (Fig. 9.13).

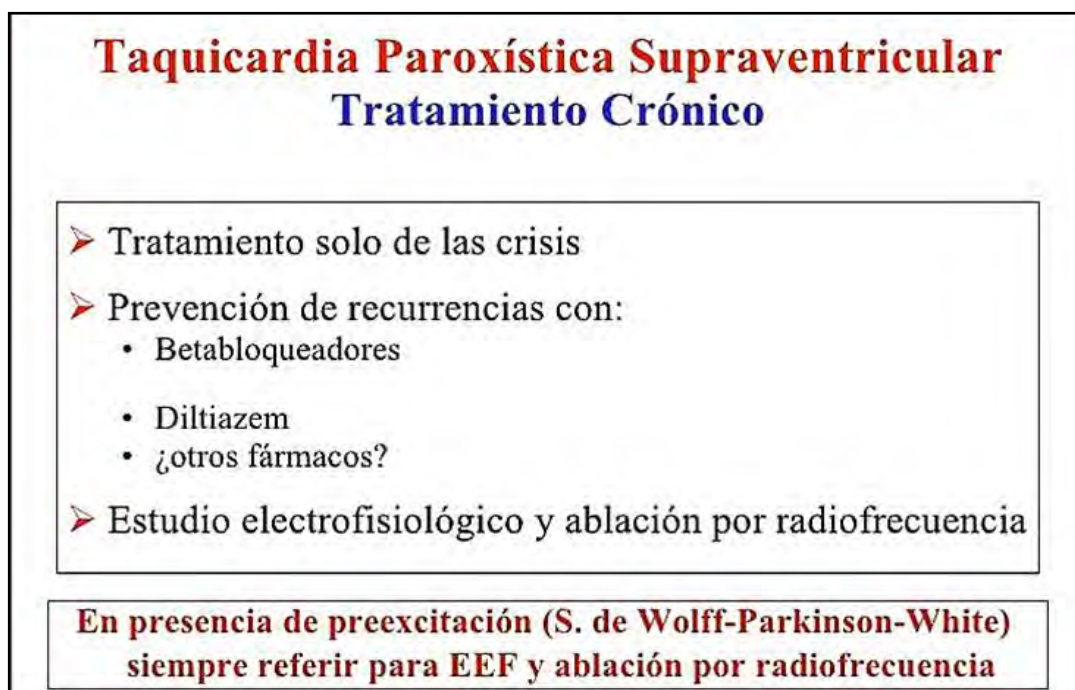


Fig. 9.13 TPS: tratamiento crónico (slideshare).

b. **Taquicardia auricular con bloqueo:** debida a intoxicación digitálica (Fig. 9.14).



Fig. 9.14 ECG: taquicardia auricular con bloqueo (cardiolatina).

**c. Taquicardia auricular:** se clasifican como *unifocales* o *multifocales*, en función del número de focos ectópicos (diferentes del nódulo sinusal) que actúan como marcapasos en la aurícula.

**ECG:** la onda P tiene una morfología diferente a la sinusal, alcanzando frecuencias entre 130 y 200 lpm. En algunos pacientes existe una causa corregible, como la intoxicación digitálica, o es secundaria a una cardiopatía estructural (cor pulmonale). **Tratamiento:** las taquicardias unifocales responden de modo variable a los antiarrítmicos; también puede hacerse ablación con radiofrecuencia, que es curativa. Las taquicardias multifocales tienen una peor respuesta al tratamiento farmacológico, y no son susceptibles de ablación.

**d. Taquicardia no paroxística de la unión A-V:** debida a un aumento del automatismo del nódulo AV que sustituye al nódulo sinusal.

**ECG:** ondas P negativas en DII, QRS de duración normal, puede haber disociación AV (Fig. 9.15).

**Taquicardias de la unión auriculoventricular**  
**Taquicardia no paroxística de la unión auriculoventricular**  
**Electrocardiograma**

- Ondas P' negativas en DII
- Los complejos QRS son rítmicos con una duración normal
- Puede objetivarse disociación AV isorrítmica.

Fig. 9.15 ECG: taquicardia auricular no paroxística de la unión AV (slideshare).

**4. Flutter auricular:** es un ritmo auricular rápido organizado y regular con una frecuencia entre 200 y 300 lpm. Se asocia con patología valvular mitral e hipertiroidismo. La clínica está en función de la

conducción AV. Si la conducción AV es 1:1, se alcanzan ritmos ventriculares por encima de 250 lpm, lo cual puede cursar con crisis de Stokes-Adams. Lo más común es que exista un bloqueo en la conducción AV 2:1, cursando con palpitaciones, disnea o insuficiencia cardíaca. Evoluciona a la fibrilación auricular (Fig. 9.16).

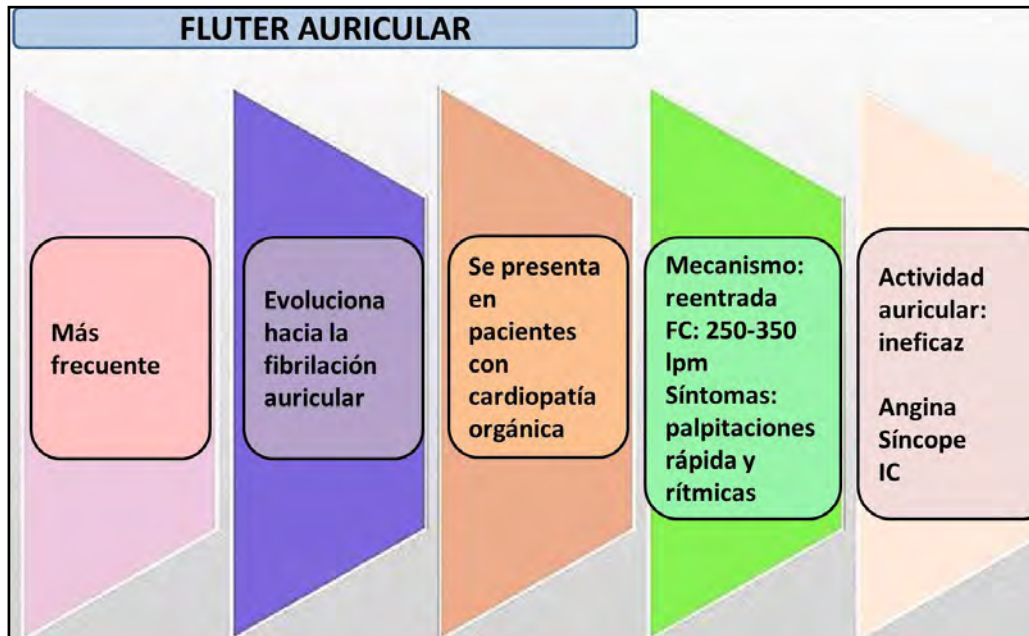


Fig. 9.16 Flutter auricular (slideshare).

ECG: en “dientes de sierra”: ondas F, QRS normales (Fig. 9.17).

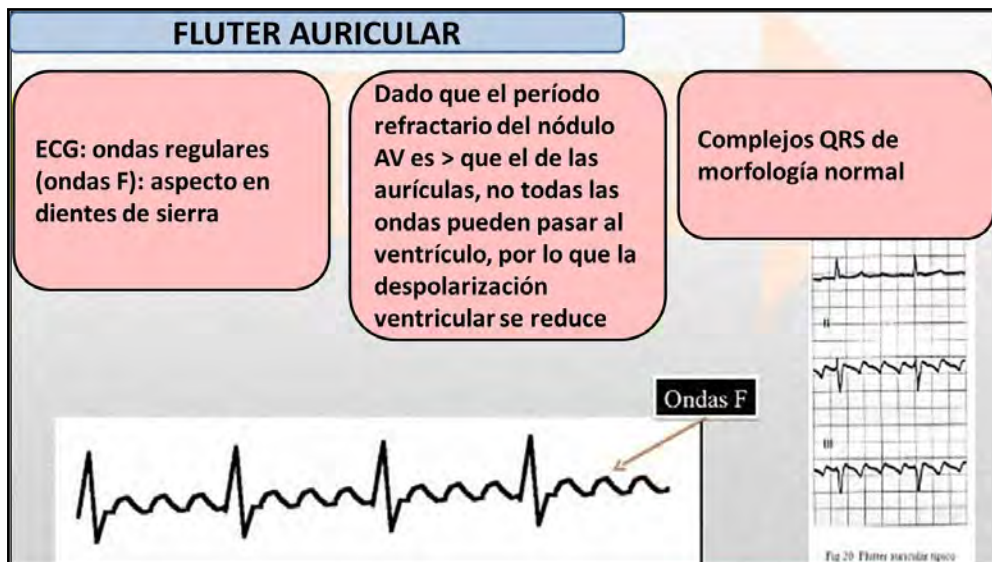


Fig. 9.17 Flutter auricular (slideshare).

**Tratamiento:** hay mala respuesta al tratamiento farmacológico.

En la fase aguda puede intentarse reversión al ritmo sinusal, mediante cardioversión, o sobreestimulación en la AD con un electrocatéter. En el flutter crónico el objetivo es controlar la frecuencia ventricular con fármacos antiarrítmicos.



5. **Fibrilación auricular (FA) (fig. 9.18):** es la arritmia más frecuente en la práctica clínica. Puede ser paroxística o crónica. Se produce por pérdida secuencial de la activación auricular y se activa por circuitos de reentrada, difulta el llenado ventricular y facilita el desarrollo de trombos intraauriculares.



Fig. 9.18 FA (slideshare).

**Etiología:**

- a. Trastornos electrofisiológicos (> automatismo, alteraciones de la conducción).
- b. aumento de la presión auricular: valvulopatía, miocardiopatía (reumática), hipertensión sistémica o pulmonar, tumores o trombos intracardíacos.
- c. Isquemia auricular: enfermedad coronaria.
- d. In inflamación/ enferme

**Tipos:** puede presentarse como: FA de reciente comienzo, paroxística, persistente o permanente (fig. 9.19).



Fig. 9.19 Tipos de FA (slideshare).

**Fisiopatología:** factores auriculares: FA → Dilatación auricular → ECA (fig. 9.20).

- Sustitución de miocitos auriculares.
- Pérdida de miofibrillas.
- Acumulación de glucógeno.
- Interrupción de la unión intercelular.
- Agregados de organoides

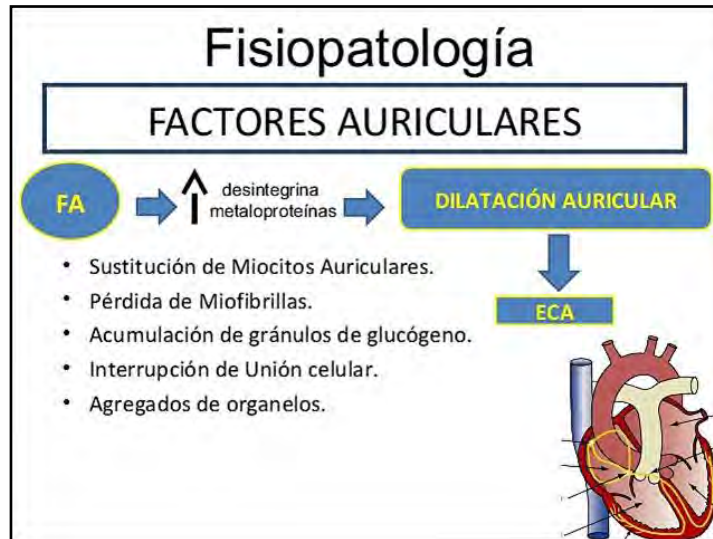


Fig. 9.20 Fisiopatología de la FA (slideshare).

**Clínica:** el paciente relata palpitaciones rápidas e irregulares, disnea, angor, síncope ECG (fig. 9.21):

- Frecuencia: 350-600 lpm.
- Ausencia de ondas P.
- Ondas F (fibriladoras).
- Ritmo ventricular: irregular
- QRS de morfología normal, pero de frecuencia muy irregular.

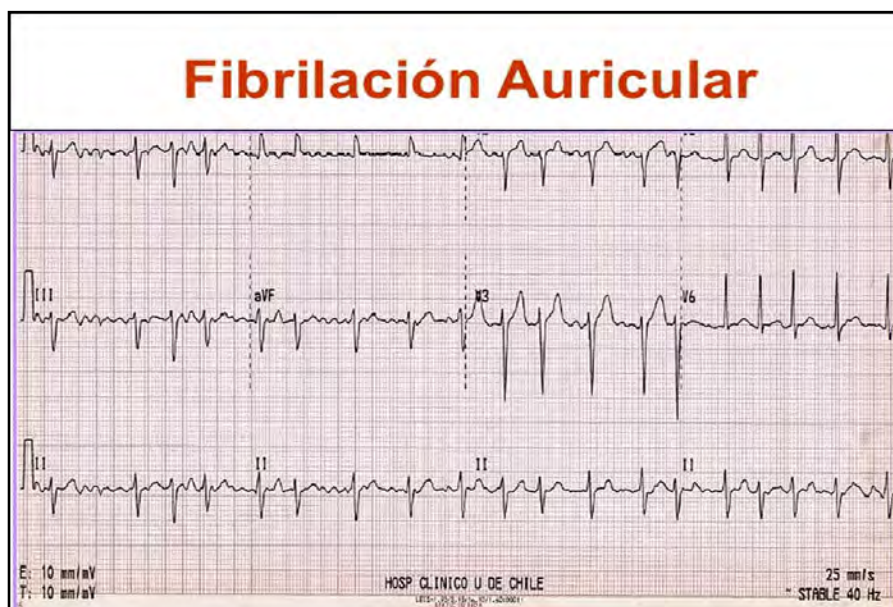


Fig. 9.21 FA: ECG (slideshare).

Tratamiento (Fig. 9.22):

- a. Reducir el riesgo tromboembólico.
- b. Restablecer el ritmo sinusal
- c. mantener el ritmo sinusal.
- d. Controlar la frecuencia ventricular durante la FA.

La FA no valvular aumenta 5 veces el riesgo de ACV y la FA valvular 17 veces.

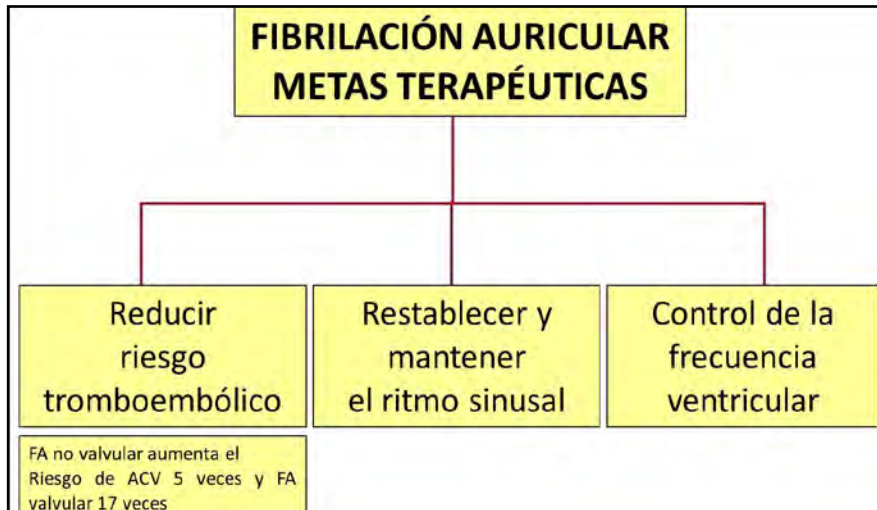


Fig. 9.22 Tratamiento de la FA (slideshare).

**FA de reciente comienzo:**

*Hemodinamia inestable:*

Heparina → CVE: considerar infarto agudo de miocardio (IAM), estenosis mitral, síndrome de W-P-W.

*Hemodinamia estable:*

Anticoagulación con heparina, control de la respuesta ventricular, determinar causa → conversión espontánea. → permanece en FA: duración: < 48 hs o > 48 hs (Fig. 9.23).

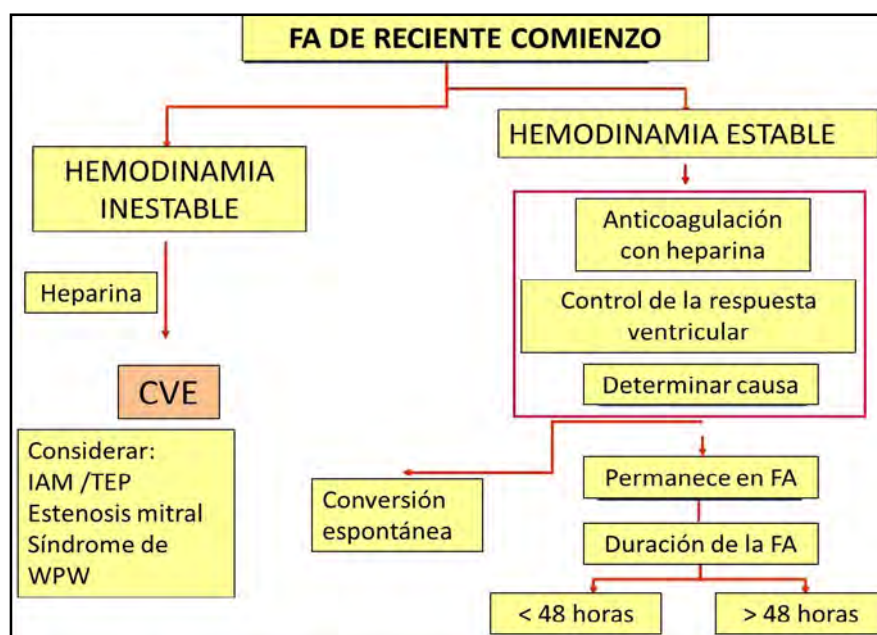


Fig. 9.23 Tratamiento de la FA de reciente comienzo (slideshare).

FA menos de 48 hs (fig. 9.24):

→ No anticoagular → CVE o farmacológica

→ anticoagulación (heparina) → CVE o farmacológica/ → ETE: no trombo → CVE o farmacológica.

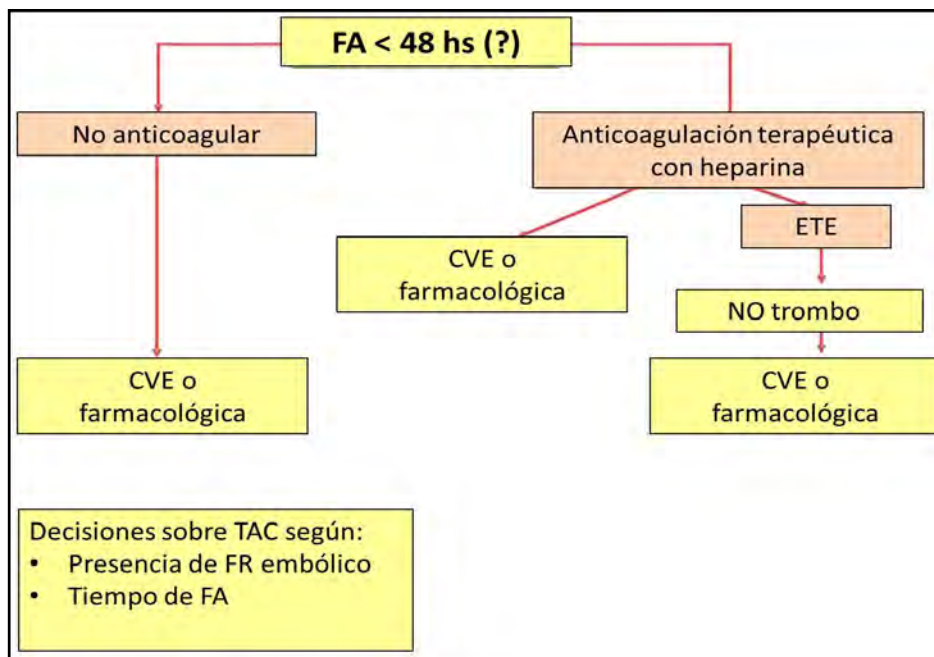


Fig. 9.24 Tratamiento de la FA menos de 48 hs (slideshare).

FA más de 48 hs (fig. 9.25):

→ TAC (3-4 sem) → CVE → TAC (4 sem).

→ anticoagulación (heparina-warfarina) → ETE → trombo → no CVE.

→ no trombo → CVE → TAC (4 sem).

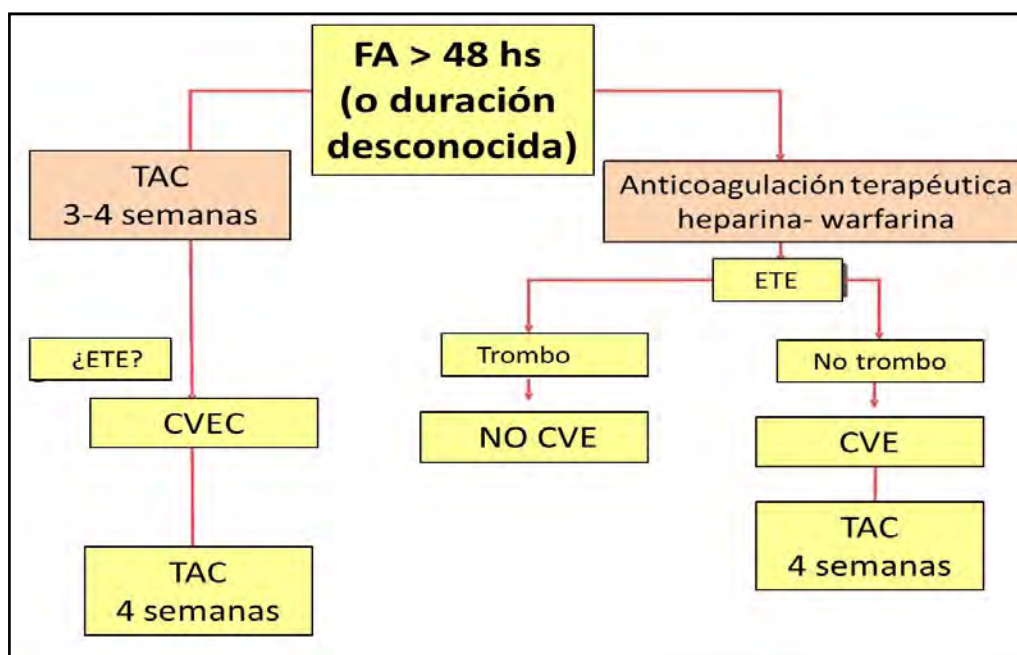


Fig. 9.25 Tratamiento de la FA menos de 48 hs (slideshare).

**Manejo de la FA (Fig. 9.26):**

*Retorno al ritmo sinusal:* CVE, propafenona, flecainida, amiodarona. *Control de frecuencia:*  $\beta$  bloqueantes, bloqueadores de canales de Ca, digitálicos, amiodarona.



Fig. 9.26 Manejo de la FA (slideshare).

**Mantenimiento del ritmo sinusal en la FA (Fig. 9.27).**

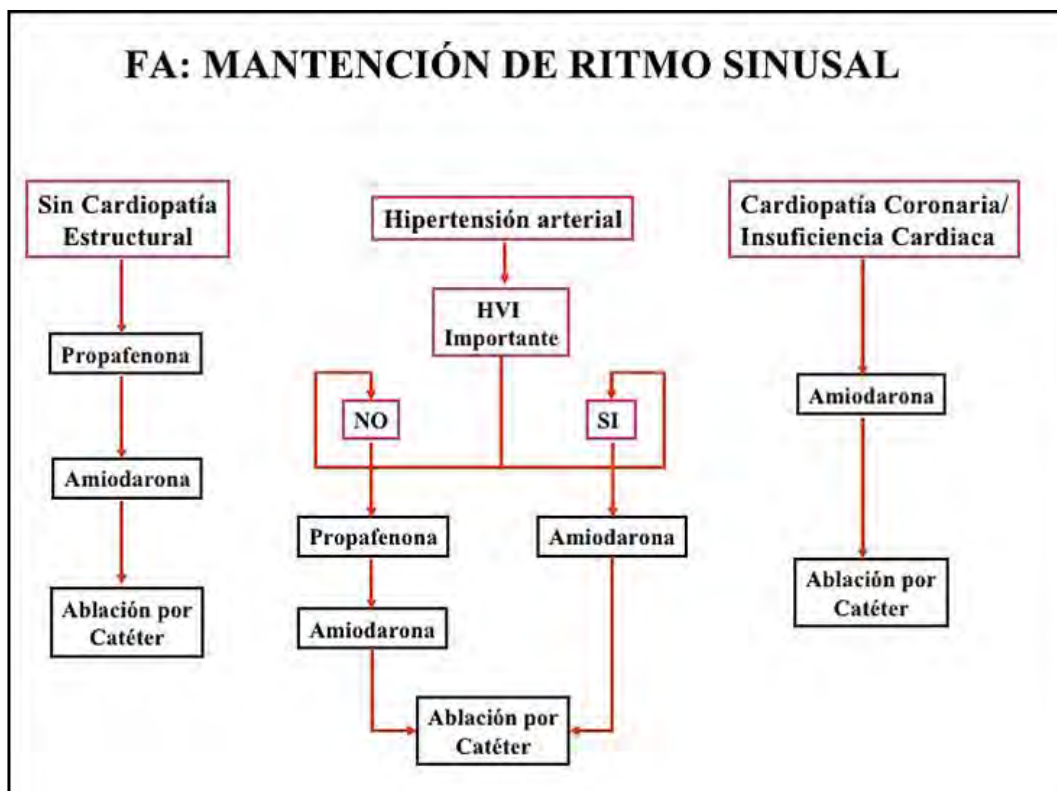


Fig. 9.27 Manejo del ritmo sinusal en la FA (slideshare).

En la **Figura 9.28** se resume el tratamiento de la FA: prevención del tromboembolismo, control de la frecuencia ventricular, mantenimiento de RS.



Fig. 9.28 Tratamiento de la FA (slideshare).

### 6. Taquicardias ventriculares:

a. **Taquicardia ventricular (TV) (Fig. 9.29):** los pacientes presentan inestabilidad hemodinámica, síncope, hipotensión, insuficiencia cardíaca (IC).

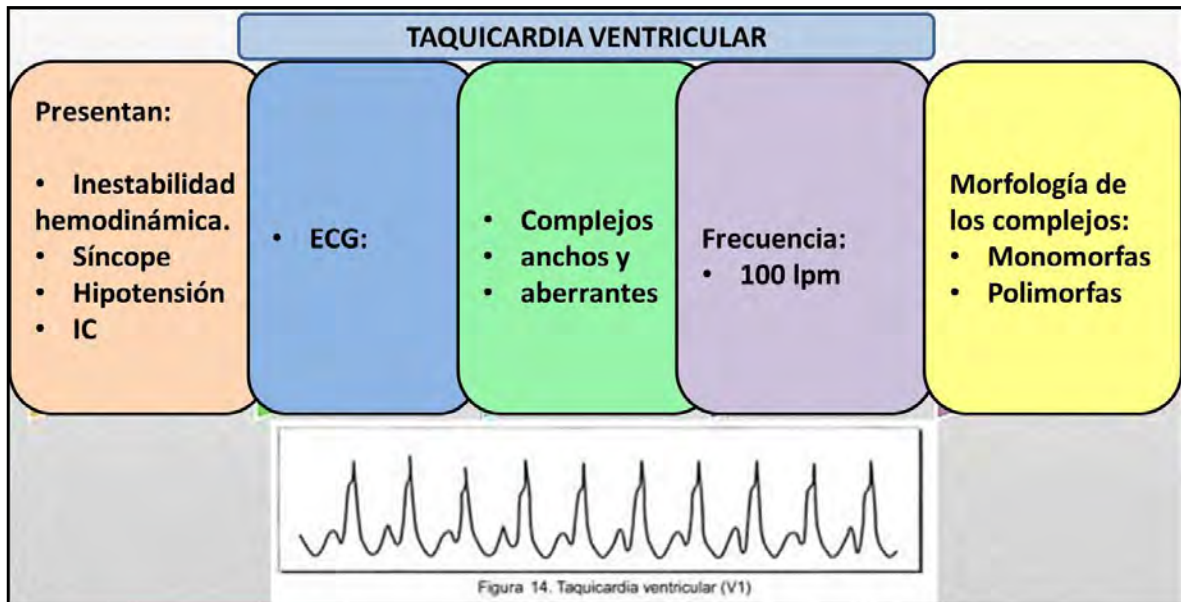


Fig. 9.29 TV (slideshare).

**TV:** QRS ancho y *mecanismo bizarro* (80%). Ondas: monomorfas o polimorfas, sostenidas o no sostenidas. La mayoría ocurre en cardiopatías: IAM, miocardiopatías dilatadas (MPD) e hipertróficas (MCH). Mal pronóstico (Fig. 9.30-9.31).

## Taquicardia con QRS ancho (TV)

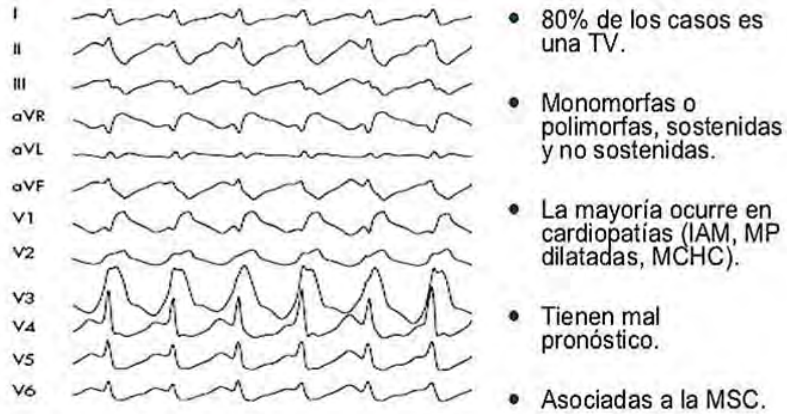


Fig. 9.30 TV: QRS anchos (slideshare).

## Taquicardia QRS ancho. Prevalencia

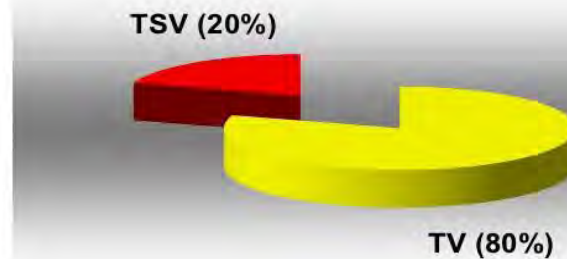


Fig. 9.31 TV de QRS ancho (slideshare).

ECG: QRS anchos y aberrantes, frecuencia: 150-200 lpm.

**Clasificación (Fig. 9.32):**

- *Monomorfas*: cuando se activa un único foco con una misma morfología ECG.
- *Polimorfas*: si aparecen diferentes morfologías.
- Sostenidas.
- No sostenidas.

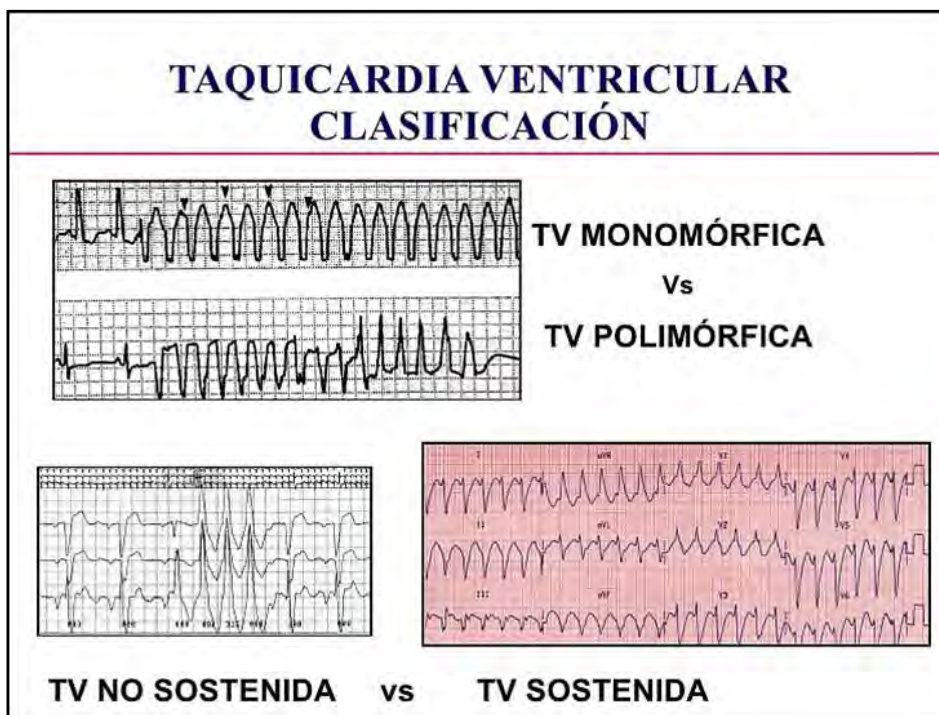


Fig. 9.32 TV: clasificación (slideshare).

**Tratamiento (figs. 9.33-9.34):** 1. TV sostenida: episodio agudo: conversión al ritmo sinusal:

- TV con compromiso hemodinámico:
  - a. TV sin pulso: CVE asincrónica.
  - b. TV con hipotensión, angor o EPA: CVE sincrónica.
- TV sin compromiso hemodinámico: amiodarona, lidocaína, procainamida, CVE sincrónica.

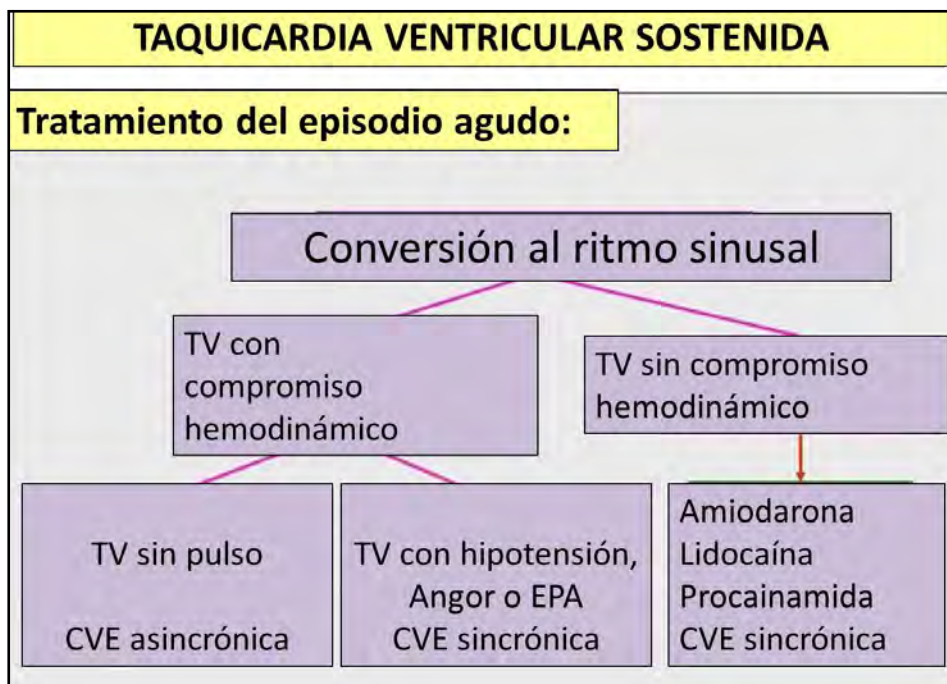


Fig. 9.33 TV sostenida: tratamiento (slideshare).



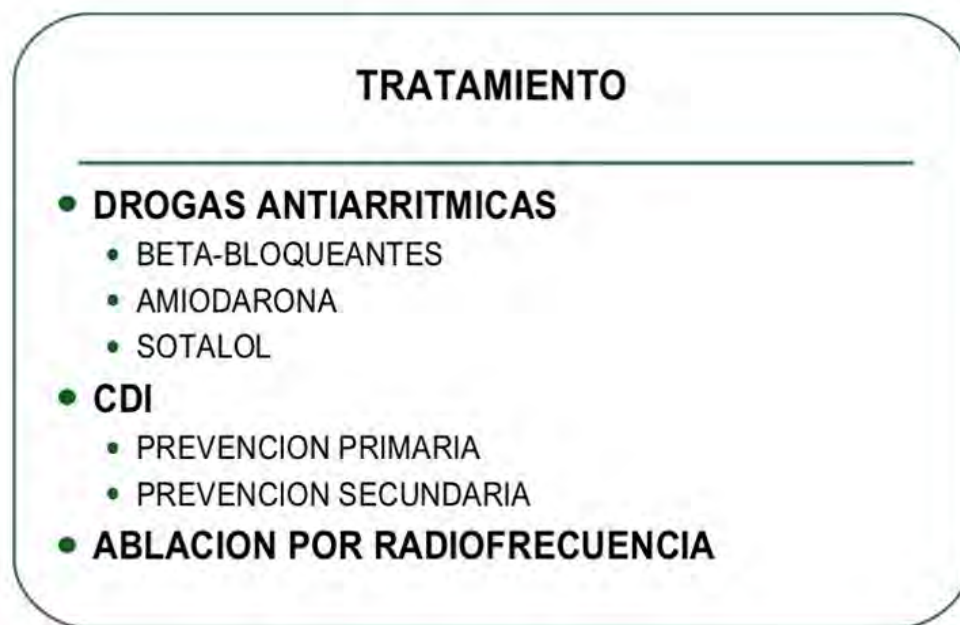


Fig. 9.34 TV: tratamiento de la TV (slideshare).

**b. Ritmo idioventricular acelerado (RIVA) (§ 9.35):**

Se denomina RIVA a un ritmo ventricular (del sistema hisiano, las fibras de Purkinje o del cardiomiocito ventricular) con una secuencia de tres o más latidos consecutivos monomórfos o más raramente polimórfos, de inicio gradual (no paroxístico) y con una frecuencia propia próxima a la sinusal (isorrítmico) de entre 50 y 120 lpm, que aparece cuando el ritmo sinusal se enlentece o cuando el foco ectópico se acelera superando la frecuencia sinusal. Cuando la frecuencia es muy próxima a la sinusal da lugar a la denominada disociación isorrítmica con frecuentes latidos de fusión y/o capturas.

Puede estar presente desde el nacimiento y observarse en niños, grupo etario en el que es particularmente benigno. También se presenta en adultos en la fase de reperfusión del infarto agudo de miocardio. Además, se ha descrito asociado con intoxicación por diversas drogas (halotano, aconitina, desfrano, cocaína, digital, etc.), desequilibrio electrolítico, posreanimación, fase crónica del infarto de miocardio, miocardiopatía dilatada, miocardiopatía hipertrófica, displasia arritmogénica del VD y cardiopatías congénitas.

Su mecanismo electrofisiológico principal es el automatismo patológico por aumento de la pendiente lenta en la fase 4 (despolarización diastólica) dependiente del calcio de las células responsables.

Es una arritmia de buen pronóstico, que se tolera bien y no necesita tratamiento a excepción de las formas sostenidas o incesantes o cuando la asincronía AV produce síncope, asociada a una tasa mayor de muerte súbita.

**c. Torsades de pointe (TdP) (§ 9.35):**

La *torsade de pointes* (TdP) es una taquicardia ventricular (TV) poco frecuente, que se da en el contexto de un síndrome de QT largo (SQTL), enfermedad que es causada por un alargamiento de la fase de repolarización del potencial de acción. El SQTL puede ser congénito o adquirido (fármacos, alteraciones electrolíticas, etc.). Los pacientes tienen tendencia a sufrir fibrilación ventricular (FV) o TdP.

La TdP es una TV polimorfa. El QRS va cambiando su polaridad, de forma irregular, de positiva a negativa, para volver a empezar; este cambio de polaridad le da la forma de torcida de puntas, que da nombre a la arritmia.

La TdP generalmente es una arritmia no sostenida, por lo que podemos ver el ritmo de base y comprobar en el electrocardiograma (ECG) la prolongación del intervalo QT.

**Clínica:** palpitaciones, mareos, náuseas, sudor frío, precordialgia, pulso rápido, hipotensión.

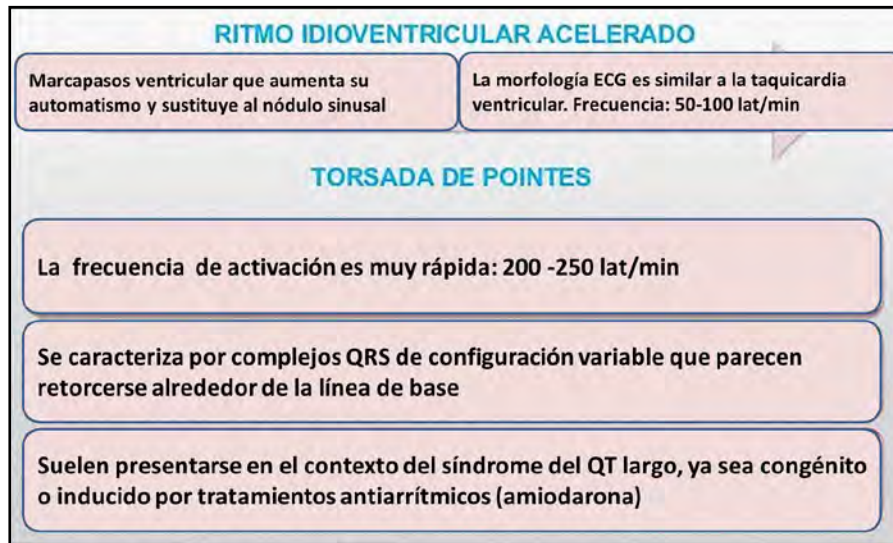


Fig. 9.35 RIVA y TdP (slideshare).

**Tratamiento:** varía, según síntomas y causas.

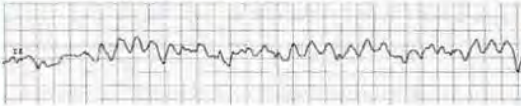

- Personas sin síncope, TV o antecedentes familiares de la afección: control médico. Control de los niveles de calcio, magnesio y potasio. Si los niveles de cualquiera son bajos, se administrarán suplementos.
- Tratamiento de la causa médica subyacente.
- Forma congénita de LQTS: antagonistas beta-adrenérgicos, como el propranolol, bloqueadores beta, marcapasos o desfibrilador cardioversor implantable en casos raros.
- Formas adquiridas: tratar la afección subyacente.

**d. Fibrilación ventricular (FV):** es la contracción rápida, desorganizada y asíncrona del miocardio ventricular (> 250 lpm). Aunque la FV es el ritmo que se documenta hasta en el 75% de los pacientes reanimados fuera del hospital, se supone que la mayoría son episodios de TV que acaban degenerando en FV y paro cardíaco (Fig. 9.36).

La mayoría de los pacientes con FV tienen una cardiopatía subyacente. El riesgo de FV asociado con cualquier enfermedad aumenta en presencia de trastornos electrolíticos, acidosis, hipoxemia o isquemia.

## Fibrilación ventricular

Un ritmo **ventricular** rápido (>250 latidos por minuto), irregular, de morfología caótica y que lleva irremediablemente a la pérdida total de la **contracción** cardíaca, con una falta total del bombeo sanguíneo y por tanto a la muerte del paciente.

**Causas**

- Enfermedad arterial coronaria: 80 %
- Miocardiopatías (dilatada, hipertrófica): 20 %.
- Sin cardiopatía: 5 %.

Fig. 9.36 FV (slideshare).

**Etiología:**

- Cardiopatía isquémica.
- Miocardiopatías.
- Intoxicación digitálica.
- Trastornos hidroelectrolíticos.
- Displasia arritmogénica de VD.
- Idiopáticas (mejor pronóstico).

**Clínica:** está en función de la frecuencia ventricular, duración de la taquicardia, cardiopatía de base y la existencia de vasculopatía periférica. Los pacientes de mayor riesgo son los supervivientes de una muerte súbita y los que presentan TV sincopal (muerte súbita 30-50%). También tienen peor pronóstico los pacientes con antecedente de infarto de miocardio, depresión de la función del VI y portadores de extrasistolia ventricular.

**Tratamiento:**

- *Medicación antiarrítmica.*
- *Cardioversión.*
- *Ablación (éxito global del 70%).*
- *Cirugía de revascularización coronaria, o de resección de aneurismas ventriculares circunscritos:* puede ser un tratamiento eficaz en pacientes seleccionados.
- *Desfibrilador automático implantable.*

**e. Parasistolia ventricular:**

La parasistolia es una arritmia poco común. Es común en el contexto de cardiopatía isquémica, también se ha descrito en personas sin cardiopatía estructural.

Se caracteriza por la competencia entre dos focos distintos (generalmente el nódulo sinusal y un foco ectópico), que inician de manera independiente impulsos cardiacos a ritmos diferentes.

Los marcapasos parasistólicos pueden existir en las aurículas o los ventrículos. El foco parasistólico se localiza con más frecuencia en los ventrículos (> 50%) que en las aurículas (20%) o en la unión auriculoventricular (AV) (20%).

La característica que distingue al marcapasos latente o parasistólico de otra actividad automática es que está protegido por el frente de activación del marcapasos dominante (habitualmente el sinusal) por bloqueo de entrada intermitente o constante (los impulsos de origen sinusal no pueden despolarizar al marcapasos latente por un bloqueo en el tejido circundante).

**ECG:** 1) presencia de intervalos de acoplamiento variables de los latidos ectópicos manifiestos, 2) intervalos interectópicos que son el múltiplo de un denominador común y 3) la presencia de latidos de fusión (fig. 9.37).

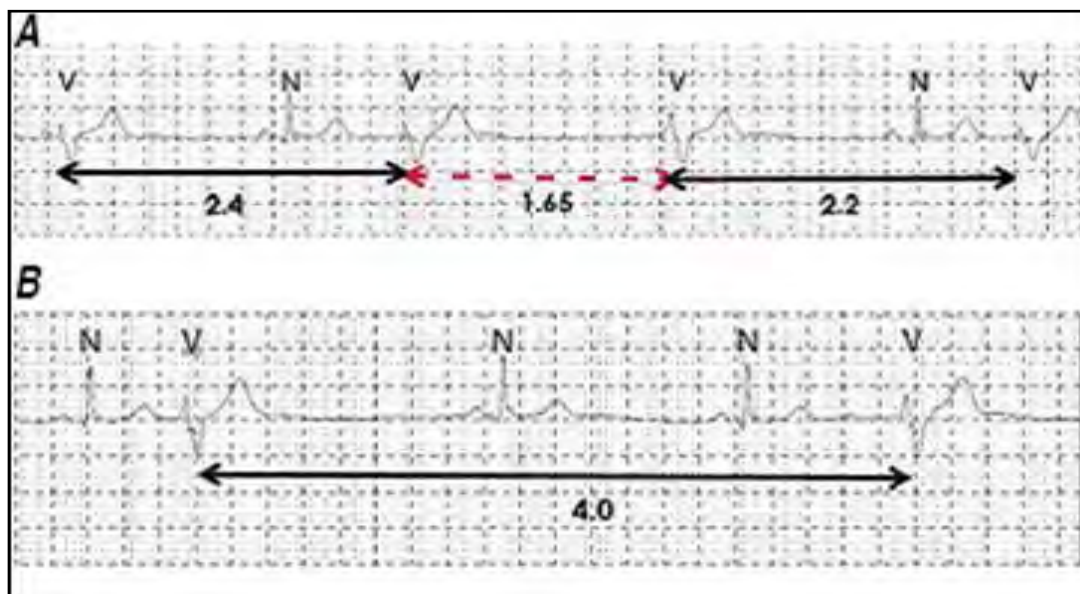


Fig. 9.37 Parasistolia (scielo).

**Tratamiento:** esta arritmia tiene de buen pronóstico y rara vez requiere tratamiento

**B. BRADIARRITMIAS:** son ritmos cardíacos con una frecuencia inferior a la normal, consecuencia de una alteración en la formación del impulso cardíaco, o en su conducción, a cualquier nivel del sistema cardionector. El enfoque de la valoración de la incapacidad será diferente si existe un daño estructural permanente o si en cambio hay una alteración de tipo funcional reversible (ejemplo: alteración en la regulación autonómica). En el primer supuesto la alteración anatómica puede localizarse a nivel del nódulo sinusal, donde se origina el impulso cardíaco, a nivel auricular, en el nódulo AV o en el sistema His-Purkinje. El principal riesgo de los trastornos de la conducción AV y de los trastornos de la conducción intraventricular, es la progresión a un bloqueo AV completo con síncope o paro cardíaco.

Las manifestaciones clínicas, el pronóstico y el tratamiento serán diferentes en función de la localización del problema de conducción, de la probabilidad de desarrollar bloqueo completo y de los ritmos de escape distales al lugar de bloqueo. La *estimulación permanente* estará indicada para trastornos del ritmo persistentes. En estos casos debe adaptarse el tipo de dispositivo de estimulación según el trastorno de la conducción y en función de las necesidades del paciente.

**a. Bradicardia sinusal:** los pacientes tienen una depresión del automatismo sinusal y mayor susceptibilidad para presentar taquiarritmias auriculares. Se debe a un proceso esclero-degenerativo del nódulo sinusal, aunque siempre es necesario excluir otras causas reversibles como fármacos o aumento del tono vagal.

Se diagnostica por el ECG, en el que puede verse bradicardia sinusal, paro sinusal o bloqueo sinoauricular y con frecuencia, alternancia de bradiarritmias con taquiarritmias (síndrome de bradicardia-taquicardia), siendo lo más común la crisis de FA seguidas de periodos de asistolia largos. La limitación funcional de estos pacientes está dada por la tendencia al agotamiento físico, sintomatología de bajo gasto cerebral (mareos y síncope), así como clínica de insuficiencia cardíaca o angor. Generalmente los síntomas están relacionados con la actividad o la posición del paciente. Para conocer si los hallazgos ECG tienen correlación con la clínica, se utilizan el Holter de ECG que ayuda a detectar arritmias mientras el paciente desarrolla sus actividades habituales. La implantación de un *marcapasos definitivo* está indicada siempre que existan síntomas secundarios a una disfunción del nódulo sinusal (figs. 9.38-9.39).



Fig. 9.38 Bradiarritmias (slideshare).

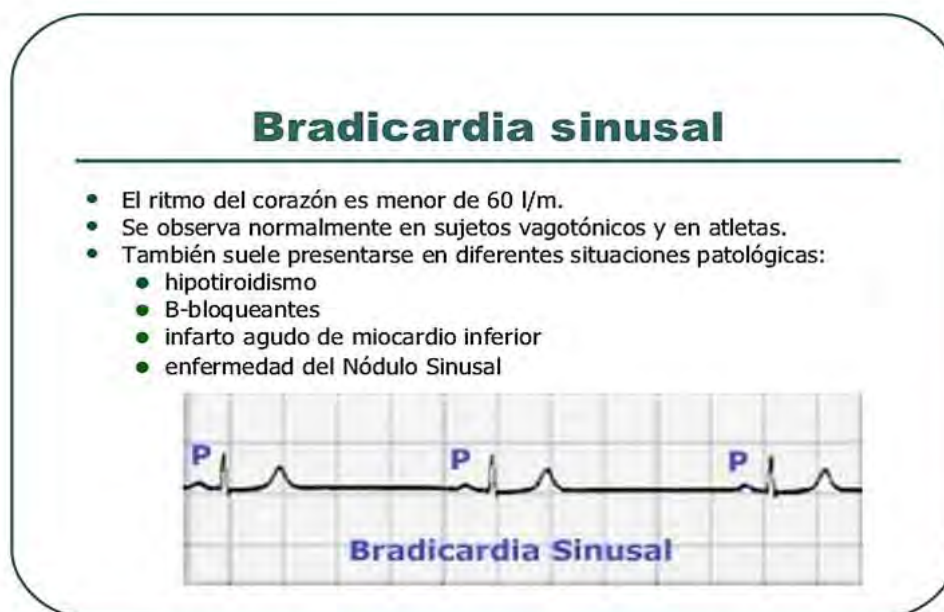


Fig. 9.39 Bradicardia sinusal (slideshare).

- **Hipersensibilidad del seno carotídeo:** los pacientes pueden tener síncope secundarios a una respuesta refleja exagerada a la estimulación del seno carotídeo. Suelen ser varones de edad avanzada, con enfermedad coronaria y cardiopatía hipertensiva. Con la presión en el seno carotídeo pueden presentarse dos tipos de respuestas: la cardioinhibitoria, que cursa con períodos de asistolia ventricular superiores a 3 segundos y la vasodepresora, acompañada de una caída de la presión arterial sistólica de más de 50 mm Hg. Los casos con hipersensibilidad del seno carotídeo sintomáticos, con una respuesta cardioinhibitoria, van a beneficiarse de un marcapasos reduciéndose la incidencia de síncope.

Disfunción del nódulo sinusal (fig. 9.40):

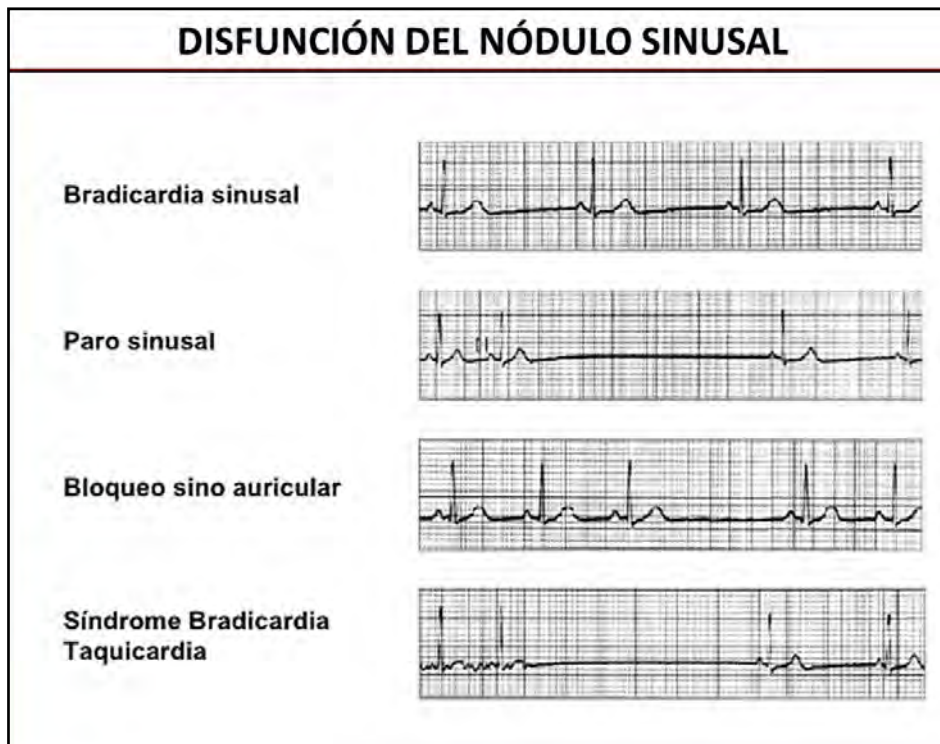


Fig. 9.40 Disfunción del nódulo sinusal (slideshare).

b. Bloqueo sinoauricular (BSA):

El nódulo sinusal produce el estímulo pero le cuesta difundir por la aurícula, hasta el punto que algún estímulo no es conducido.

**Etiología:** fibrosis idiopática, fármacos, aumento del tono vagal, infarto inferior y síndrome del seno enfermo (fig. 9.41).

**PARO SINUSAL Y BLOQUEO SINO-AURICULAR**

**PARO SINUSAL:**

- Debido al cese temporal del automatismo del nódulo sinusal

**BLOQUEO SINO-AURICULAR:**

- Dependien de una dificultad o imposibilidad para conducir el estímulo entre el nódulo sinusal y la pared auricular

**CAUSAS MÁS FRECUENTES:**

- Exceso de tono vagal
- Fármacos antiarrítmicos
- Infarto inferior
- Síndrome del seno enfermo

Fig. 9.41 Bloqueo sinoauricular (BSA): causas (slideshare).

**Clínica:** se experimentan síntomas en función de la frecuencia cardíaca, podrían aparecer todos los síntomas de las bradicardias y las taquicardias.

**Tipos (Fig. 9.42):**

- *Bloqueo SA de primer grado:* la velocidad del impulso que atraviesa el nodo SA podría sólo reducirse y el ECG permanece normal. Se ve con electrofisiología.

- *BSA de segundo grado tipo Wenckebach:* la velocidad del impulso disminuye antes del bloqueo y el intervalo PP se va alargando hasta que dos ondas P se encuentran y se crea una pausa con el aspecto de agrupación de latidos; la duración de la pausa es menor que la duración de dos ciclos PP.

- *BSA de segundo grado tipo Mobitz:* la conducción de los impulsos se bloquea sin reducción de la velocidad previa al bloqueo, lo que genera una pausa que es múltiplo (a menudo doble) del intervalo PP y latidos agrupados.

- *BSA de tercer grado:* la conducción está bloqueada, no se identifican ondas P y el ECG presenta el aspecto de paro sinusal.

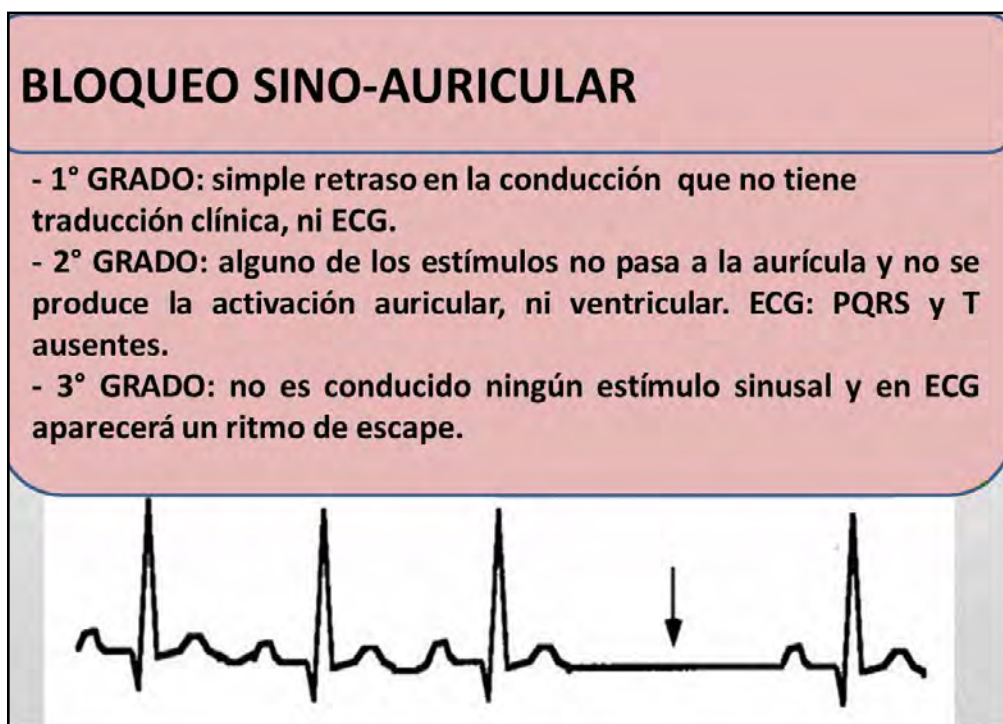


Fig. 9.42 Bloqueo sinoauricular (BSA) (slideshare).

**Diagnóstico:** ECG.

**Tratamiento:** marcapasos.

**c. Bloqueo AV (BAV):** en estos pacientes existe un deterioro o fallos en la conducción del impulso de las aurículas a los ventrículos. Puede ser transitorio, como una respuesta vagal aumentada, o permanente en presencia de daño estructural establecido. El BAV se clasifica como *suprahisiano* cuando ocurre por encima del haz de His, o *infracisiano* si es por debajo de este nivel. Las causas de BAV son múltiples. Mientras que en los niños lo más frecuente son los bloqueos de origen congénito, en los adultos son de tipo degenerativo. Otros BAV son secundarios a episodios isquémicos o fármacos que deprimen la conducción AV.

Los BAV suprahisianos tienen mejor pronóstico que los infracisianos. Aunque para localizar exactamente el nivel del bloqueo se precisa de un estudio electrofisiológico, existen patrones ECG que se correlacionan con el lugar de bloqueo. BAV: QRS estrecho es suprahisiano. BAV: QRS ancho es infracisiano (Fig. 9.43).

BLOQUEO AURICULO – VENTRICULAR CLASIFICACIÓN	
GRADO	LOCALIZACIÓN
<b>Primero</b>	<b>Nódulo AV (proximal)</b> Pronóstico, en general, benigno. Rara vez causa síncope  <b>His-Purkinje</b> Mal pronóstico. Principal causa de síncope por bradiarritmias
<b>Segundo</b>	
<b>tipo I</b>	
<b>tipo II</b>	
<b>2:1</b>	
<b>avanzado</b>	
<b>Tercero (completo)</b>	

Fig. 9.43 Bloqueo aurículo-ventricular (BAV) (slideshare).

Se clasifican como BAV de primero, segundo y tercer grado - Localización: (§ 9.44).

Localización del BAV			
TIPO	%	SITIO	
<b>BAV 1°</b>	83	NAV	
	17	Infracisiano	
<b>BAV 2°</b>	75	NAV	
		His o infracisiano	
	25	100	Infracisiano
<b>BAV 3°</b>	35	Tronco	
	65	Infracisiano	

Fig. 9.44 Localización de BAV (slideshare).

- BAV de primer grado: el tiempo de conducción AV está prolongado, con un PR por encima de 0.20 segundos, pero todos los impulsos pasan al ventrículo (§ 9.45).



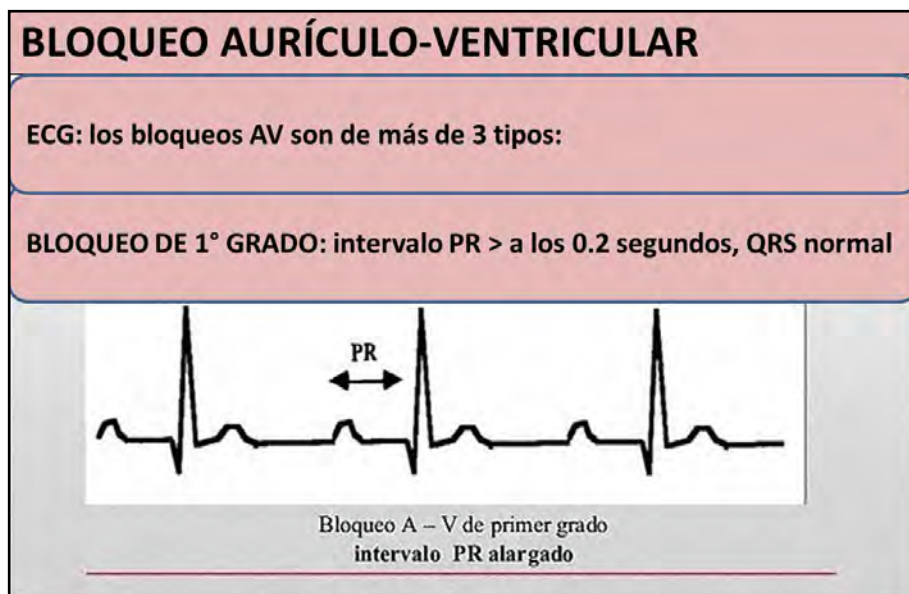


Fig. 9.45 BAV de primer grado ().

- BAV de segundo grado: no todas las ondas P van seguidas de QRS. Estos se dividen en dos tipos: (Fig. 9.46).

*Tipo I:* se caracteriza porque presenta un alargamiento progresivo del PR hasta que un latido se bloquea. Tiene un pronóstico favorable.

*Tipo II:* se caracteriza por un bloqueo repentino de la conducción AV sin que exista alargamiento previo del PR. Este tipo progresa con más frecuencia a bloqueo completo.

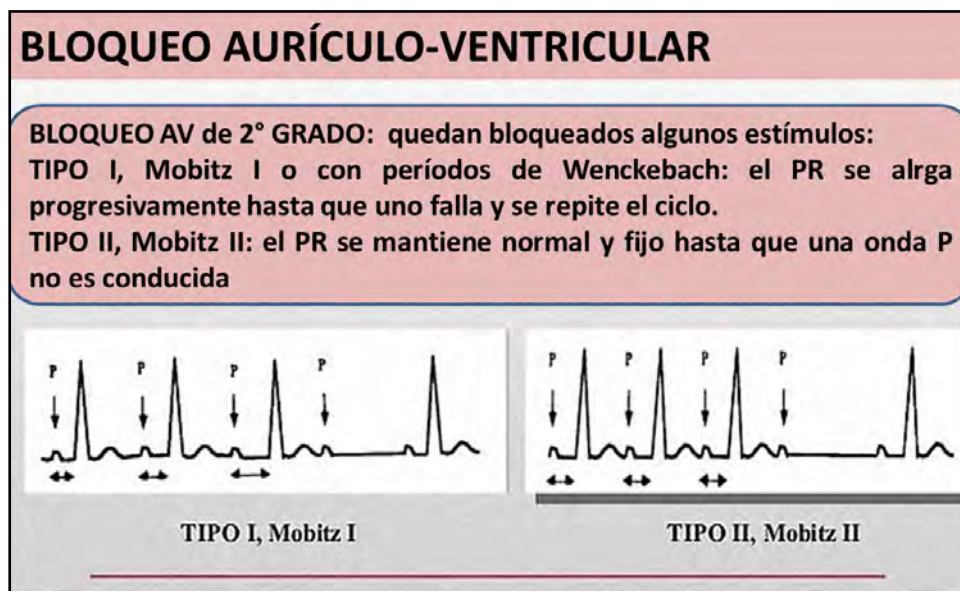


Fig. 9.46 BAV de segundo grado ().

- BAV de tercer grado: muestran una disociación completa entre las aurículas y los ventrículos. El bloqueo suele ser infrahisiano, cursando con un ritmo de escape lento con un QRS ancho. Cada paciente requiere una evaluación personalizada. Deben descartarse causas reversibles como fármacos o desequilibrios hidroelectrolíticos, y tener en cuenta que los bloqueos de primer grado y el de segundo grado tipo I pueden ser un fenómeno normal en personas sanas durante el sueño o en deportistas entrenados por un aumento del tono vagal en reposo (Fig. 9.47).

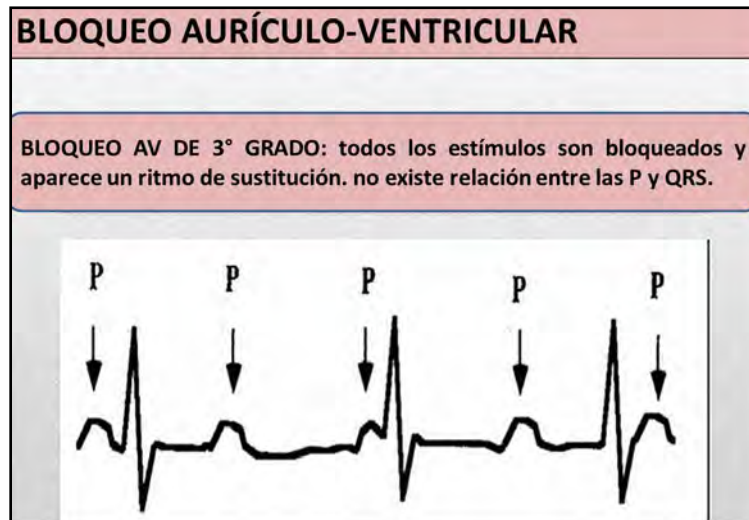


Fig. 9.47 BAV de tercer grado ().

Síncope de Stokes-Adams (fig. 9.48).

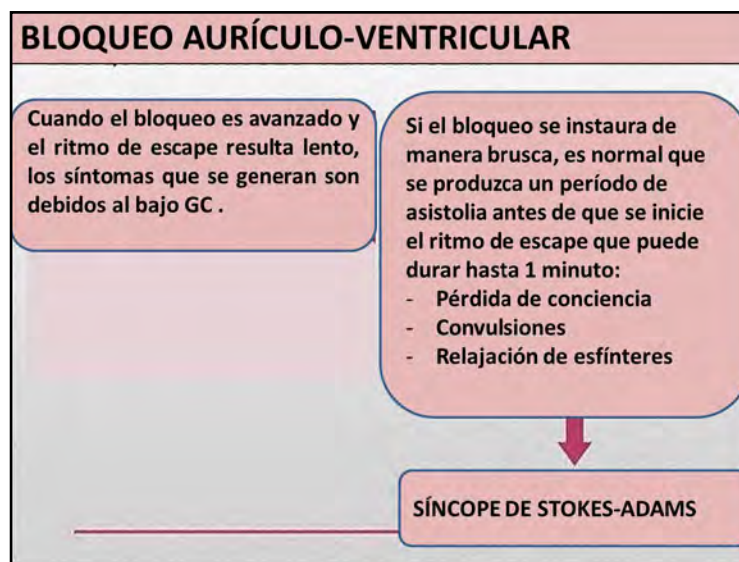


Fig. 9.48 BAV: síncope de Stokes-Adams (slideshare).

**Tratamiento:**

La clínica va a definir la mayor parte de las indicaciones de *estimulación cardíaca permanente*. Implantación de marcapasos: grupo I: indicaciones absolutas, en las que existe acuerdo en la necesidad de implantar un marcapasos, grupo II: indicaciones relativas, en las que no siempre existe acuerdo en la necesidad de implantación de un marcapasos y grupo III: no existe indicación de marcapasos.

El BAV de primer grado tiene buen pronóstico y generalmente no precisa de un tratamiento específico una vez corregidas las posibles causas desencadenantes. En pacientes con BAV de segundo y tercer grado sintomáticos está indicada la *implantación de un marcapasos* (grupo I). En los pacientes asintomáticos con BAV de segundo grado tipo II, avanzado, o de tercer grado, si son infrahisianos está justificada la estimulación, pues previene la aparición de síntomas y reduce la mortalidad. El BAV de segundo grado tipo I no precisa de marcapasos, aunque cuando su localización es infrahisiana, está justificada una indicación de marcapasos profética. En los pacientes con BAV de segundo grado asintomáticos donde

puede plantearse la necesidad de un estudio electrofisiológico, aunque en términos prácticos, si el QRS es ancho nos hará pensar en un bloqueo infrahisiano.

Indicaciones de marcapasos definitivos (fig. 9.49):

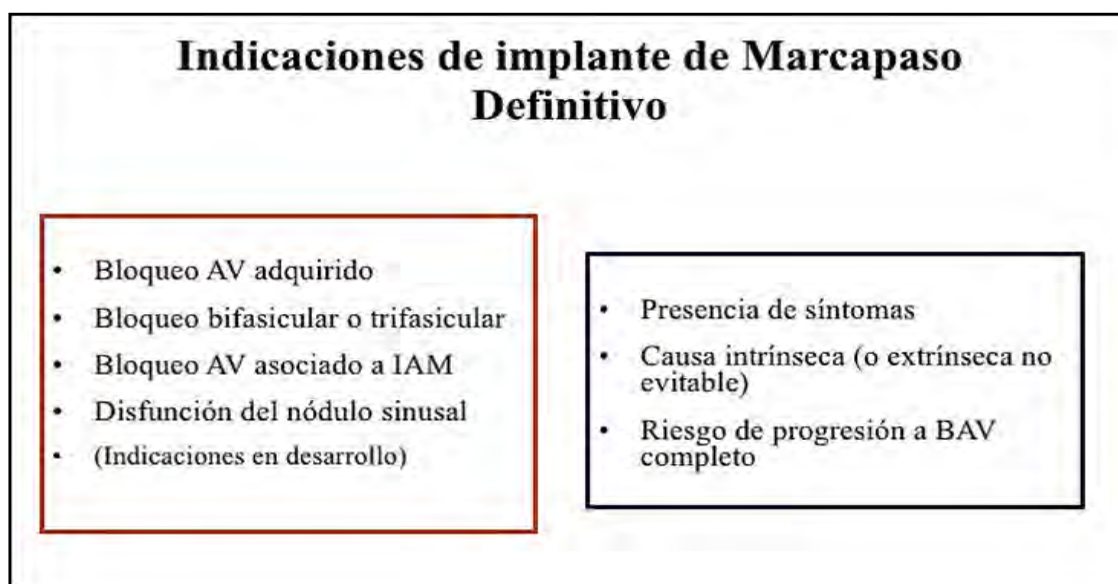


Fig. 9.49 Indicaciones de marcapasos (slideshare).

## Referencias

- Afzal MR et al. Hypertension and Arrhythmias. Heart Fail Clin 5(4):543-550, 2019.
- AlMahameed ST, Ziv O. Ventricular Arrhythmias. Med Clin North Am 103(5):881-895, 2019.
- Barold SS et al. First-degree atrioventricular block. Clinical manifestations, indications for pacing, pacemaker management & consequences during cardiac resynchronization. J Interv Card Electrophysiol 17:139-152, 2006.
- Barold SS, Hayes DL. Second-degree atrioventricular block: a reappraisal. Mayo Clin Proc 76:44-57, 2001.
- Benson DW et al. Congenital sick sinus syndrome caused by recessive mutations in the cardiac sodium channel gene (SCN5A). J Clin Invest 112:1019-1028, 2003.
- Bernard Y et al. Accelerated idioventricular rhythm in children. Apropos of a case. Arch Mal Coeur Vaiss 74:623-7, 1981.
- Blomström-Lundqvist C et al. ACC/AHA/ESC guidelines for the management of patients with supraventricular arrhythmias-executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. Circulation 108(15):1871-909, 2003.
- Bonnemeier H et al. Accelerated idioventricular rhythm in the postthrombolytic era: incidence, prognostic implications, and modulating mechanisms after direct percutaneous coronary intervention. Ann Noninvasive Electrocardiol 10:179-87, 2005.
- Brady WJ, Harrigan RA. Diagnosis and management of bradycardia and atrioventricular block associated with acute coronary ischemia. Emerg Med Clin North Am 19:371-384, 2001.

- Cadrin-Tourigny J et al. Risk stratification for ventricular arrhythmias and sudden cardiac death in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy: an update. *Expert Rev Cardiovasc Med* 2019 Aug 21:1-7. doi: 10.1080/14779072.2019.1657831.
- Cheniti G et al. Noninvasive Mapping and Electrocardiographic Imaging in Atrial and Ventricular Arrhythmias (CardioInsight). *Card Electrophysiol Clin*. 2019 Sep;11(3):459-471, 2019.
- De Groot NMS, Allessie MA. Pathophysiology of atrial fibrillation: Focal patterns of activation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019 doi: 10.1111/pace.13777.
- Delise P et al. Accelerated idioventricular rhythm with isorhythmic A-V dissociation. An electrophysiological study. *G Ital Cardiol* 10:1588-93, 1980.
- Dreifus LS et al. Guidelines for implantation of cardiac pacemakers and antiarrhythmia devices. A report of the ACC/AHA. Task force on Assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. *JACC* 18: 1-13.1, 1991.
- D'Souza A et al. Supraventricular Arrhythmias in Athletes: Basic Mechanisms and New Directions. *Physiology (Bethesda)* 34(5):314-326, 2019.
- Friedman RA, Fenrich AL, Kertesz NJ. Congenital complete atrioventricular block. *Pacing Clin Electrophysiol* 24:1681-1688, 2001.
- Ganz LI, Friedman PL. Supraventricular tachycardia. *N Eng J Med* 32(3):162-73, 1995.
- García-Cosío F et al. Enfoque clínico de la taquicardia y el aleteo auricular desde su mecanismo: electrofisiología basada en la anatomía. *Rev Esp Cardiol* 65:363-375, 2012.
- Gaztañaga L et al. Mechanisms of cardiac arrhythmias. *Rev Esp Cardiol* 65(2):174-85, 2012.
- Grimm W et al. Significance of accelerated idioventricular rhythm in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 85:899-904, 2000.
- Hotradat M et al. Empirical mode decomposition based ECG features in classifying and tracking ventricular arrhythmias. *Comput Biol Med* 112:103379, 2019.
- Houmsse M et al. Supraventricular tachycardia causing heart failure. *Curr. Opin. Cardiol* 26(3):261-9, 2011.
- Jorgensen HS et al. Acute stroke with atrial fibrillation. *The Copenhagen Stroke Study*. *Stroke* 27(10): 1765-9, 1996.
- Kallergis EM et al. Mechanisms, risk factors, and management of acquired long QT Syndrome: a comprehensive review. *Scientific World Journal*, 2012.
- Kass RS, Moss AJ. Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Clin Invest* 112 (6):810-5, 2003.
- Lei M et al. Genetic Na<sup>+</sup> channelopathies and sinus node dysfunction. *Prog Biophys Mol Biol* 98:171-178, 2008.
- Mahtani AU, Nair DG. Taquicardia supraventricular. *Med Clin North Am* 103 (5): 863-879, 2019.
- Mazaris S et al. Fibrilación auricular: biomarcadores que determinan el pronóstico. *Curr Med Chem* 26 (5): 909-915, 2019.
- Nasir JM et al. Symptomatic hypervagotonia in a highly conditioned athlete. *Clin J Sport Med* 17:70-1, 2007.
- Ren Z et al. Diagnostic criteria for classic parasystole. *Chin Med J* 112:992-994, 1999.
- Romano IJ et al. Cardiac Arrhythmias and Acute Cerebrovascular Events: A Case of QT Prolongation and Torsades de Pointes Early After Right Insular Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 12:104308, 2019.
- Salazar J, McKendrick CS. Ventricular parasystole in acute myocardial
- Segal OR, Chow AW, Lambiasi PD. Narrow and broad QRS complexes: what is the mechanism? *Heart Rhythm* 7:565-566, 2010.
- Shaw DB et al. Is Mobitz type I atrioventricular block benign in adults? *Heart* 90:169-174, 2004.
- Simon AB, Janz N. Symptomatic bradyarrhythmias in the adult: natural history following ventricular pacemaker implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 5:372-383, 1982.

- Tousoulis D. Biomarcadores en fibrilación auricular. De la fisiopatología al diagnóstico y tratamiento. *Curr Med Chem* 26 (5): 762-764, 2019.
- Wallace E et al. Long QT Syndrome: Genetics and Future Perspective. *Pediatr Cardiol* 2019. doi: 10.1007/s00246-019-02151-x.
- Zhu C et al. Neuromodulation for Ventricular Tachycardia and Atrial Fibrillation: A Clinical Scenario-Based Review. *JACC Clin Electrophysiol* 5(8):881-896, 2019.

GENÉTICA Y TERAPIA GÉNICA EN LAS CARDIOPATÍAS

En las últimas décadas hemos asistido a una revolución en el campo de la **Genética Humana**, gracias al descubrimiento de nuevos genes y a la introducción de técnicas de genética molecular, que abrieron prometedoras perspectivas en el diagnóstico y tratamiento de las **cardiopatías**.

La concreción del **Proyecto Genoma Humano (PGH)** (2003) ha permitido describir por primera vez las características generales del *genoma* de la especie humana y del *proteoma* o conjunto de proteínas que pueden ser producidas por las células humanas.

El **núcleo celular** contiene **ADN** con toda la información necesaria para determinar la amplia gama de expresión proteica que permite el desarrollo, la diferenciación y el crecimiento de los tejidos. El ADN tiene una estructura de *doble hélice de cadenas complementarias*, con polaridad opuesta y unidas por puentes de hidrógeno. Las dos hélices pueden separarse por un proceso de *desnaturalización* y pueden volver a asociarse por un proceso de *renaturalización o hibridación*. Estas propiedades permiten la *transmisión de la información*. El **ADN nuclear (doble cadena)** se compacta mediante la formación de **nucleosoma**, **solenioide** y **cilindro eje**, hasta la formación del **cromosoma**. La información está codificada dentro de los **cromosomas**. Las regiones del cromosoma que definen proteínas se denominan **genes** y se hallan en *sitios específicos de los cromosomas*. (Fig. 10.1).

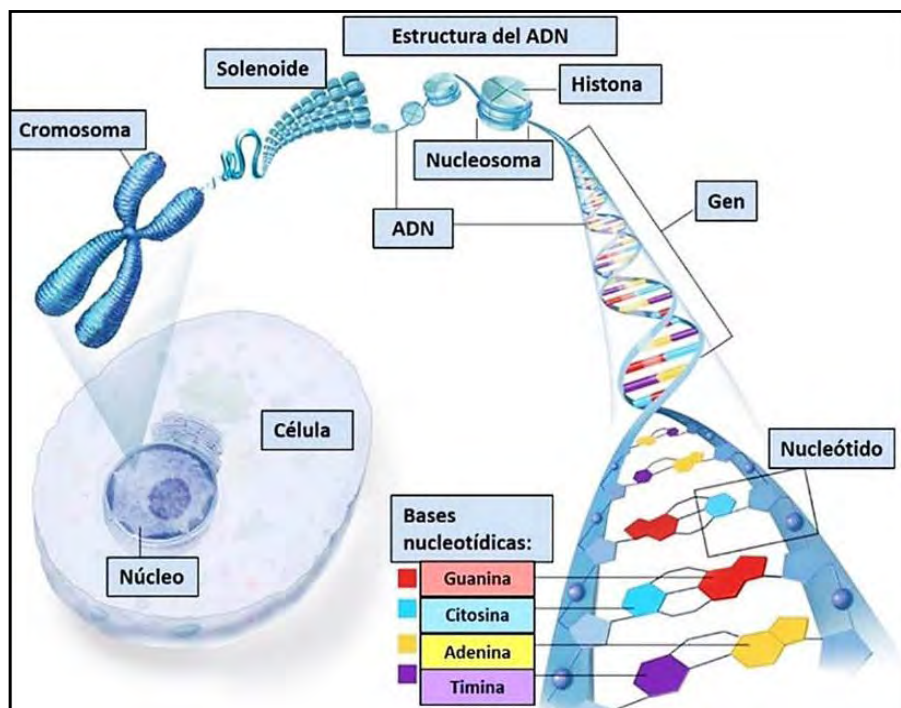


Fig. 10.1 Núcleo celular, ADN: cromosomas-genes, ribosomas, proteínas (metode.es).

La información codificada del **ADN** es copiada a un **ARN** en un proceso de **transcripción** y es transportada fuera del núcleo hacia los **ribosomas**, donde *se decodifica* para generar una *secuencia específica de aminoácidos*, en un procedimiento denominado **traducción**. El orden es: célula: **ADN nuclear** (replicación): **cromosomas, genes** → **transcripción**: *ribosomas* (citoplasma): **ARN** (replicación) → **traducción** → **proteína**.

El *genoma nuclear* contiene 99% del **ADN** celular, con 3.000 Megabases (Mb) que se reparten entre **46 cromosomas** (44 autosomas y 2 cromosomas sexuales: X-Y) (**Fig. 10.2**).



**Fig. 10.2 Cromosomas** (wordpress).

El número de *genes* que contiene el genoma nuclear humano se estima en un rango de 30.000 a 150.000. Los *genes* presentan *dos cadenas (doble hélice)* de **ADN** compuestas por *nucléotidos*: fosfato, desoxirribosa, bases nitrogenadas: *adenina* (A), *guanina* (G), *citocina* (C), *timina* (T). Los humanos somos idénticos en un 99.8%.

Luego de la *secuencia genómica* hay que pasar al conocimiento de los *productos que sintetizan esos genes*. Se pasa del *genoma* al *proteoma*: análisis de las proteínas expresadas en los diferentes tipos de células. En agregado, el *genoma mitocondrial* humano está definido en un mínimo porcentaje de *ADN circular* bicatenario que regula *ARN* y proteínas de la cadena respiratoria.

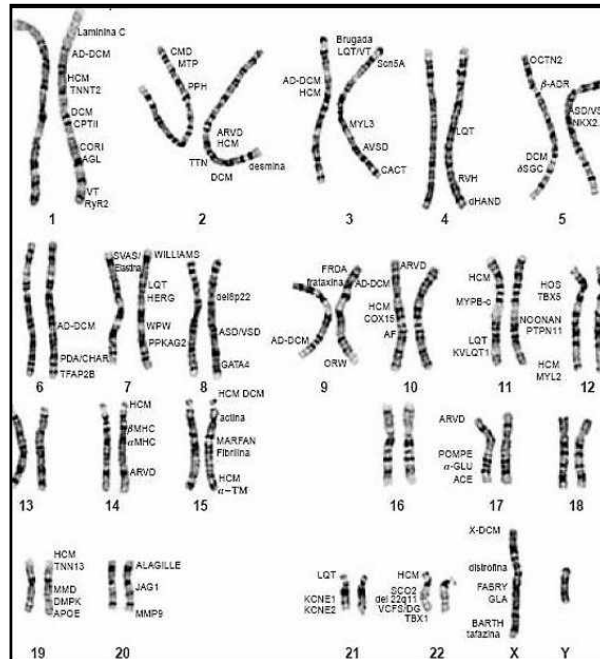
El **código genético** es la convención por la cual una señal informativa se transforma en otra señal y consiste en *tripletes de bases* de ácido nucleico que contienen la información necesaria para la ubicación de un aminoácido en una molécula de proteína. El **gen** es una unidad heredable o **genotipo** que puede mutar y ocasionar cambios en los rasgos o **fenotipo**. Se lo ubica en un lugar o *locus* dentro del cromosoma. El **gen** es un segmento de **ADN** que contiene una *unidad de transcripción* y sus *secuencias reguladoras (promotor)* que pueden ser *traducidas* en una *secuencia polipeptídica*. Cada **gen** comprende *exones traducibles* e *intrones no traducibles*, una *región anterior* no traducible (SANT), una *región posterior* (SPNT), una *región promotora* cercana e *intensificadores* o *silenciadores* más lejanos. Las *mutaciones* son cambios permanentes de la información contenida en el **ADN** que se producen por errores en el proceso de replicación, acelerados por radiaciones ionizantes o diversos químicos. Las *mutaciones somáticas* inducen la formación de *neoplasias*. Existen sofisticados *mecanismos de reparación del ADN*.

La *expresión de los genes* en una célula determina su *estructura y función*. Todas las *enfermedades de base genética* resultan de la *expresión incorrecta de genes específicos*.

Existen **mapas cromosómicos** que *identifican los genes con mutaciones* y se han creado *programas de expresión génica para cada cámara del tubo cardíaco*. Los *factores de transcripción* activan *genes cardíacos específicos*. Los *defectos genéticos* se reflejan en las *vías de las proteínas de señal* que modulan *proliferación, migración y diferenciación celulares* durante la *cardiogénesis*.

La *predisposición genética* a una enfermedad no predice que vaya a contraer necesariamente dicha enfermedad. Para una explicación equilibrada de las patologías humanas es necesario considerar los *factores genéticos y epigenéticos*.

La **figura 10.3** muestra un **cariotipo humano** donde se señalan los genes que pueden estar afectados en las cardiopatías.



**Fig. 10.3** Cariotipo humano: genes afectados en las cardiopatías (Cruz Robles D. y col.).

### Genética y cardiopatías congénitas

El progreso en el *control genético de la morfogénesis cardíaca* ha permitido un mejor diagnóstico y tratamiento. La secuenciación del *genoma humano* y la detección de *factores de transcripción* alterados han aportado un gran avance.

Ejemplos de mutaciones: **Tbx5**: *comunicación interauricular (CIA)* y *síndrome de Holt-Oram (CAV)*; **NKx2**: *bloqueos AV, CIA, tetralogía de Fallot (TF)*; gen **Tbx1**: *síndrome de delección del cromosoma 22q11*. Además, los segmentos del endocardio que experimentan transformación mesenquimatosa expresan el gen **Msx1** y las células endocárdicas tienen la molécula de adhesión **N-CAM**.

Las variaciones genéticas múltiples contribuyen a la aparición de una CC a través de la regulación transcripcional de la familia **GATA**. Las mutaciones puntuales en **NKx2-5** murino copian el fenotipo de CC e inducen la señalización **Wnt** patogénica con disfunción miocárdica parietal-septal, alteraciones en el sistema de conducción y en el metabolismo de los cardiomiocitos. Uno de los mayores retos en la comprensión de las CC complejas reside en el *gran número de genes implicados* y en la *alta variabilidad fenotípica*. Se han detectado *mutaciones combinadas en NKx2-5, GATA4 y Tbx5* con heterocigosidad múltiple en las cardiopatías congénitas. Pueden detectarse mutaciones genómicas con *ganancia o pérdida de cromosomas completos* (ej.: trisomía 21, 18 o 13) o *mutaciones cromosómicas por translocaciones* (ej.: síndrome de Down) o *delecciones del brazo de un cromosoma* (ej.: síndrome de Williams, **CATCH 22**) o *microdelecciones* (ej.: síndrome de Marfan, síndrome de Holt-Oram. *Herencia mitocondrial* (ej.: miocardiopatías).

La *tetralogía de Fallot (TF)* es una de las CC graves más comunes. Los pacientes con TF presentaron mutaciones en los genes **Tbx5**, **NKx2.5** y **GATA4**. Se ha avanzado mucho en la identificación de genes clave que regulan el desarrollo del corazón, sin embargo, aproximadamente el 70% de los casos de TF son esporádicos y no sindrómicos sin causa genética conocida. En un grupo se identificaron dos mutaciones



heterocigotas en TBx5. Se ha creado un microensayo de hibridación genómica comparativa centrado en genes de ultra alta resolución, basado en 591 genes con una asociación validada con el desarrollo cardiovascular.

La expresión de NKx2.5, CR1, Pitx2, Anf y MHC2a es responsable de la diferenciación de los cardiomiocitos. La regulación se hace incluyendo *factores de transcripción* (XIN, GATA, MEF, Tbx5, Baf60c, PECAM, tie-2, MEF2) y *de crecimiento* (VEGF, FGF, PDGF), *proteínas* (cerberus, citotactina, firilina, nodal, trombomodulina, Wnt, BMP2, BMP4, BMP5, BMP7) y *otras sustancias*, como el ácido retinoico y el ácido fólico.

La TF es genéticamente heterogénea. El gen GATA4 se secuenció en 52 probandos con TF familiar, y 3 nuevas mutaciones heterocigóticas se identificaron en tres casos (A9P y L51V ubicadas en el primer dominio transactivacional putativo y N285S en el dedo de zinc C-terminal). El análisis funcional mostró que los mutantes GATA4 se asociaron con disminución de la afinidad de unión al ADN y la disminución de la actividad transcripcional. Además, la mutación N285S interrumpió por completo la interacción física entre GATA4 y TBx5. Las mutaciones con pérdida de función de GATA4 se asociaron a TF familiar.

Las **enfermedades genéticas** se clasifican en tres grupos:

**A. Enfermedades monogénicas:** *herencia mendeliana* típica que *afecta un solo gen* (dominante, recesiva) (3-5%).

**B. Cromosopatías:** afectan al número o estructura de los cromosomas (*mutaciones génicas*) (2%).

**C. Enfermedades de herencia multifactorial:** *incidencia familiar* más alta que lo usual en la población y *factores desencadenantes ambientales*. Ej.: trisomías (80-85%).

La **herencia monogénica** mendeliana puede ser *autosómica dominante*, *autosómica recesiva*, *ligada al cromosoma X* o *herencia mitocondrial* (Fig. 10.4).



Fig. 10.4 Herencia monogénica (corriere.it).

#### Mutaciones genéticas en cardiopatías aisladas:

- *Estenosis aórtica supraavicular:* es una entidad autosómica dominante debida a mutación en el *gen de la elastina (ELN)* situado en el cromosoma 7, región q11.23 y conduce a la presencia del *síndrome de Williams*.

- **Cardiomiopatía hipertrófica (CMH)**: presenta una hipertrofia del miocardio en el *septum interventricular*. Puede presentar muerte súbita. Se describieron 8 genes diferentes que codifican para *polipéptidos del sarcómero*.

- **Cardiomiopatía dilatada (CMD)**: muestra cardiomegalia con dilatación del VI y déficit de la contracción sistólica. Puede mostrar patrones de herencia autosómica dominante o recesiva, ligada al cromosoma X o herencia mitocondrial.

- **Trastornos de lateralidad cardíaca**: mutaciones en el gen **ZIC3** localizado en Xq26.

- **Síndrome del QT largo**: presenta mareos, síncope y muerte súbita. Puede o no tener causas genéticas. Hay una forma autosómica dominante y otra recesiva. Hay mutaciones en 4 genes que codifican canales de iones: *un gen para el canal de sodio y tres genes para el canal de potasio*.

Los potenciales reguladores de genes con actividad evolutiva conservada son más pleiotrópicos que aquéllos con actividad específica de especie.

En el **cuadro 10.1** se muestran mutaciones en cardiopatías aisladas.

MUTACIONES GENÉTICAS EN CARDIOPATÍAS AISLADAS	
Estenosis aórtica supraavalvular	Gen de elastina: 7q11.23
Cardiomiopatía hipertrófica (CMH)	Sarcómero: 8 genes codificadores polipéptidos
Cardiomiopatía dilatada (CMD)	Autosómica/ligada cromosoma X/mitocondrial
Trastornos de lateralidad cardíaca	Gen ZIC3: Xq26
Síndrome de QT largo	Canales de Na y K: 4 genes.

Cuadro 10.1 Mutaciones genéticas en cardiopatías aisladas. (Moreno García M y col.).

### Mutaciones genéticas en síndromes polimalformativos:

- **Síndrome de Di George**: presenta un déficit inmunológico mediado por células T, hipoplasia/aplasia de timo, hipoparatiroidismo congénito y leves dismorfias faciales. Las CC más frecuentes (80%) son: *interrupción del arco aórtico, tetralogía de Fallot (TF) y trasposición grandes vasos (TGV)*.

- **Síndrome de Holt-Oram** (90%): muestra defectos en las extremidades superiores con *comunicación interauricular (CIA) o interventricular (CIV)* (50-90%) y tiene herencia autosómica dominante.

- **Síndrome de Alagille**: es un trastorno autosómico dominante con alteraciones hepáticas e ictericia neonatal, *anomalías cardíacas (TF)*, óseas y oculares. Es debido a mutaciones en el **gen Jagged (JAG1)** situado en 20p12.

- **Síndrome de Marfan**: es autosómica dominante y está caracterizada por anomalías esqueléticas, oculares y cardiovasculares (*aneurisma aórtico, prolapso de válvula mitral*). Es debido a una mutación en el **gen de la fibrilina (FBN1)** situado en 15q21.1

- **Síndrome de Noonan** (50-80%): frecuente afección autosómica dominante, tiene CC en un 50-80%, con *estenosis aórtica valvular* (20-50%), *estenosis pulmonar valvular* y *cardiomiopatía hipertrófica* (20-30%). Hay mutación en 12q22 y microdeleciones en 22q11.2.

- **Síndrome de Williams** (80%): (microdeleción 7q11.23) tiene alta frecuencia de *estenosis aórtica supraavalvular*.

- **CHARGE** (60-80%): se ven defectos trococonales y TF. En el **cuadro 10.2** se señalan mutaciones genéticas en ejemplos de *síndromes polimalformativos* que presentan CC.

Cuadro 10.2 MUTACIONES GENÉTICAS EN SÍNDROMES POLIMALFORMATIVOS		
Di George	80%: Interrupción arco aórtico, TF, CAP, TGV	Microdelección 22q11.2
Holt-Oram	90%: CIA, CIV	Mutación gen TBx5, 12q24.1
Alagille	TF, EP	Jagged (JAG1): 20p12
Marfan	90%: aneurisma aórtico	Gen de la fibrilina: 15q21.1
Noonan	50-80%: EP valvular, CMH, CIA	12q22, 12q11.2
Williams	80%: EA supra valvular, EP, CoA	Elastina, 7q11.23
CHARGE*	60-80%: alt. troncoconal, TF	No detectado

Cuadro 10.2 Mutaciones genéticas en síndromes polimalformativos.

TF: tetralogía de Fallot, TGV: trasposición de grandes vasos, CIA: comunicación interauricular, CIV: comunicación interventricular, EP: estenosis pulmonar, MCH: cardiomiopatía hipertrófica, EA: estenosis aórtica, CoA: coartación de aorta. (Moreno García M. et al.).

\*CHARGE: C: coloboma ocular; H: cardiopatía; A: atresia de las coanas; R: retraso del crecimiento y/o desarrollo; G: hipoplasia genital; E: anomalías del pabellón auricular y/o sordera.

Las *mutaciones* inducen anomalías cardíacas: defectos septales (**GATA 4**), trastornos de conducción (**NKx 2.5**), hipoplasia de VD (**dHAND**), *ductus arteriosus* (síndrome de Char) (**TFAP2B**) y síndrome de Holt-Oram (**TBX5**). Las proteínas de señal modulan *proliferación, migración y diferenciación celular*. El **cuadro 10.3** detalla *locus génicos y factores de transcripción* afectados en CC.

Cuadro 10.3 GENES Y FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN EN CC		
Anomalías cardíacas	Locus	Factor de transcripción
Defectos en el tabique auricular	5q34	NKx-2 y 5
Defectos en el tabique AV	12q24	TBX 5
Tetralogía de Fallot	20p12	JAGGED-1
Conducto arterioso persistente	6p12	TFAP2B
Estenosis aórtica supra valvular	7q11	Elastina
Aneurisma aórtico	15q21	Fibrilina

**Cromosopatías en pacientes con 50% de CC** (trisomías): se han detectado múltiples síndromes genéticos que presentan microdelecciones cromosómicas o microduplicaciones.

- Síndrome de Down: es una alteración cromosómica muy frecuente. El cariotipo muestra una *trisomía 21* (cromosoma 21 adicional): 21q22.1 y presentan CC en un 40-50% de los pacientes: **CIV, CIA, CAP, ductus, TF, CoA, EA**.

- Síndrome de Turner: tiene *pérdida de un cromosoma X* y el 55% presenta **válvula aórtica bicúspide, EA, EP, CoA, VIH**.

- Síndrome de Williams: registra delección submicroscópica en q11.23 del *cromosoma 7* que incluye al **gen de la elastina**. Presenta **estenosis aórtica supra valvular**.

- Síndrome de Edwards: tiene *trisomía 18* y un 60-90% presenta **defectos septales (CIV, CAP, EP, CoA, TGV, TF, VIH)**.

- Síndrome de Patau: con *trisomía 13* tiene un 80% de pacientes con **defectos septales auriculares y ventriculares (CIA, CIV, TF, VIH)**.

- *CATCH 22: microdelección* en 22q11 (80%). Puede estar asociado a Di George/síndrome velocardio-facial/CHARGE. Presenta **alteraciones troncoconales (TF, interrupción del arco aórtico, CIV)**.

Se ha propuesto **CATCH 22** como abarcativo de un grupo de alteraciones que presentan defectos cardíacos, paladar hendido e hipocalcemia. Ver **cuadro 10.4**.

<b>Cuadro 10.4 CROMOSOMOPATÍAS CON CC</b>		
<b>Síndrome de Down</b>	40-50%: CIV, CIA, CAVP, ductus, TF, CoA, EA	Trisomía 21: 21q22.1
<b>Síndrome de Turner</b>	45%: válvula aórtica bicúspide, CoA, EA, VIH, EP	Pérdida cromosoma 45X
<b>Síndrome de Williams</b>	80%: estenosis aórtica supravalvular	Gen elastina: 7q11.23
<b>Síndrome de Edwards</b>	80%: defectos septales: CIV, VIH, CoA, CAVP	Trisomía 18
<b>Síndrome de Patau</b>	80%: CIV, CIA, TF, VIH, dextrocardia	Trisomía 13
<b>CATCH 22</b>	80%: alteraciones troncoconales	Monosomía 22q11.2

CIV: comunicación interventricular, CIA: comunicación interauricular, CAVP: canal AV persistente, TF: tetralogía de Fallot, CoA: coartación de aorta, EA: estenosis aórtica, VIH: VI hipoplásico, EP: estenosis pulmonar (Moreno García M y col.).

En el **cuadro 10.5** se muestran ejemplos y porcentajes de frecuencia de anomalías genéticas en miocardiopatías ventriculares y defectos septales AV.

<b>MIOCARDIOPATÍAS Y DEFECTOS DEL TABIQUE A-V</b>		
<b>Anormalidad Genética</b>	<b>Miocardiopatía ventricular</b>	<b>Defecto septal AV</b>
<b>Down</b>	40%	60%
<b>Trisomía 18</b>	95%	55%
<b>Trisomía 13</b>	80%	36%
<b>Delección 8p12</b>	75%	40%
<b>Delección 3p25</b>	25%	35%

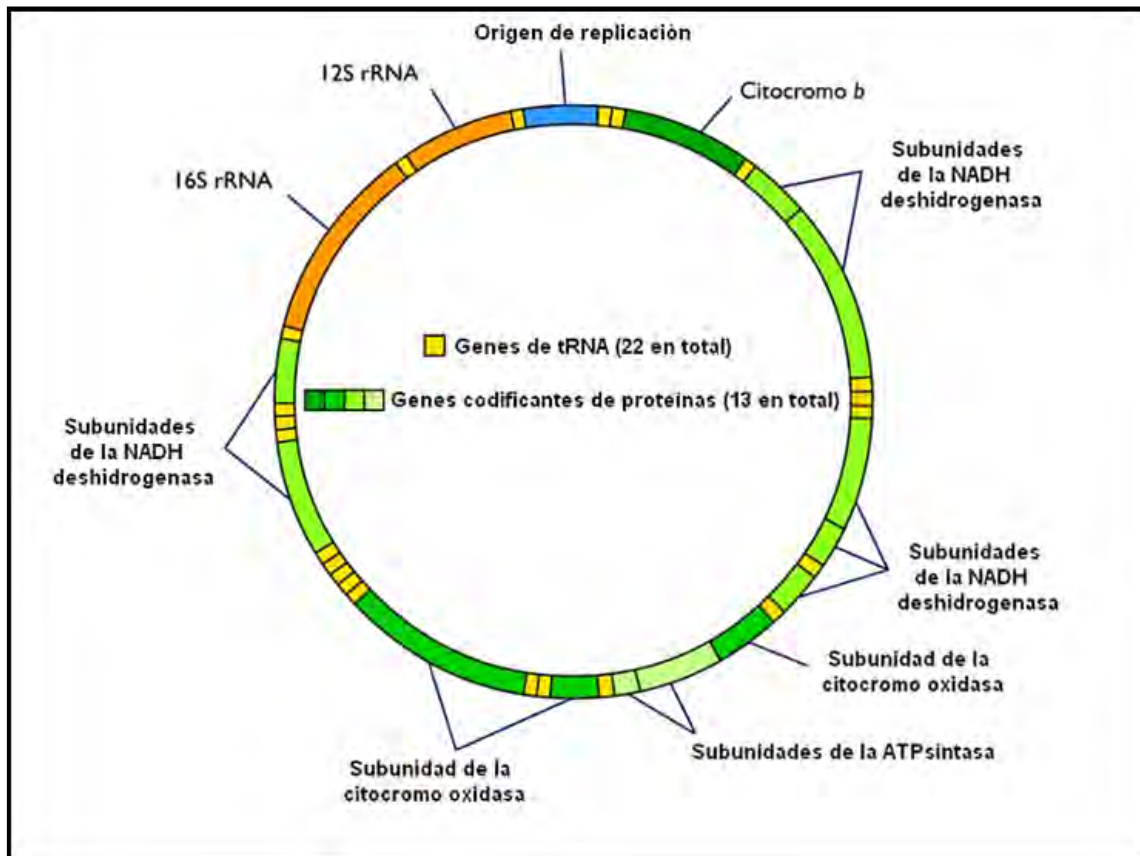
Cuadro 10.5 Miocardiopatías y defectos del tabique AV.

El **cuadro 10.6** resume los *productos génicos alterados y su fenotipo cardíaco*:

<b>1. CANALES IÓNICOS (CANALOPATÍAS)</b>	
<b>SCN5A:</b> canal de Na	Arritmias, taquicardia, muerte súbita (QT largo)
<b>HERG (KCNH2):</b> canal de K	Arritmias, muerte súbita (QT largo)
<b>MinK (KCNE1):</b> canal de K	Arritmias, muerte súbita (QT largo)
<b>MiRP-1 (KCN2):</b> canal de K	Arritmias, muerte súbita (QT largo)
<b>KVLQT-1:</b> canal de K	Arritmias, muerte súbita (QT largo)
<b>Laminina</b>	Defectos de conducción, CMD
<b>RyR2: receptor rianodina:</b> canal de Ca	Taquicardia ventricular
<b>2. PROTEÍNAS DE LA MATRIZ EXTRACELULAR VASCULAR (VASCULOPATÍAS)</b>	
<b>FBN-1: fibrilina</b>	Regurgitación aórtica/mitral. Muerte súbita ( <b>Marfan</b> )
<b>Elastina</b>	Estenosis aórtica y sistémica ( <b>Williams</b> ).
<b>3. FACTORES DE TRANSCRIPCIÓN</b>	
<b>GATA-4</b>	Defectos septales
<b>TBX-1</b>	Síndrome de DiGeorge/Velocardiofacial o CATCH 22
<b>TBX-5</b>	Síndrome de Holt-Oram
<b>CSX/NKx 2 y 5</b>	Defectos del septo AV
<b>Dhand</b>	Hipoplasia de VD
<b>TFAP-2</b>	Ductus ( <b>Char</b> )
<b>4. PROTEÍNAS DE SEÑAL</b>	
<b>SHP-2:</b> tirosín fosfatasa (PTPN11)	Defectos de conducción, estenosis pulmonar
<b>JAG-1:</b> Jagged 1	Estenosis pulmonar, tetralogía de Fallot (Alagille)
<b>DMPK:</b> miotonina proteín quinasa	Arritmias, defectos de conducción
<b>5. PROTEÍNAS CONTRÁCTILES Y ESTRUCTURALES (CARDIOMIOPATÍAS)</b>	
<b>β miosina:</b> cadena pesada	CMH (cardiomiopatía hipertrófica)
<b>α miosina:</b> cadena esada	CMH
<b>Miosina</b> (cadena ligera)	CMH
<b>Actina</b>	CMH, CMD (cardiomiopatía dilatada)
<b>α tropomiosina</b>	CMH
<b>Troponina cardíaca</b>	CMH
<b>Desmina</b>	CMD
<b>Sarcoglicanos</b>	CMD
<b>Proteína C unida a miosina</b>	CMH-CMD
<b>Titina</b>	CMH
<b>Distrofina</b>	CMD
<b>Cardiomiopatía dilatada ligada al X</b>	Distrofia muscular tipo Duchenne y Becker
<b>6. METABOLISMO-BIOENERGÉTICA (METABOLOPATÍAS)</b>	
<b>MTP:</b> proteína trifuncional mitocondrial	Arritmias, muerte súbita, CMH
<b>CPT:</b> carnitina plamitol transferasa	Arritmias, muerte súbita
<b>Transportador de carnitina (OCTN2)</b>	CMH-CMD
<b>Tafazina (G4,5)</b>	CMH
<b>Hierro mitocondrial (frataxina)</b>	CMH
<b>Dehidrogenasa (VLCAD)</b>	Muerte súbita
<b>α glucosidasa lisosomal (glucógeno)</b>	Excitación ventricular, CMH
<b>Enzima desdobladora de glucógeno</b>	CMH
<b>α galactosidasa (GLA)</b>	CMH
<b>Activadora de AMP (AMPK)</b>	Wolf-Parkinson-White
<b>7. ADN MITOCONDRIAL</b>	
<b>Subunidades complejo mitocondrial</b>	CMH, CMD
<b>Citocromos complejo mitocondrial</b>	CMH
<b>Deleciones del ADN mitocondrial</b>	CMH, defectos de conducción

**Cuadro 10.6** Mutaciones genéticas causantes de defectos cardíacos congénitos.(Cruz Robles D. y col., modificado).

Aunque existen grandes avances en la genética de las CC, en la mayoría de los pacientes no se han identificado las variaciones en las formas esporádicas. Las células poseen mitocondrias con un diminuto genoma de ADN. La **herencia mitocondrial** se hereda de las *mitocondrias del óvulo*, de modo que los varones afectados no transmiten la enfermedad. El **ADN mitocondrial** forma círculos de unos pocos micrones de largo y contienen 16.569 nucleótidos. En sus dos cadenas codifica ARN ribosómicos (ARNr: 16S y 12S), 22 ARN de transferencia (ARNt) y solo 13 polipéptidos que forman parte de la cadena respiratoria en 4 complejos (**fig. 10.5**).



**Fig. 10.5. ADN mitocondrial** (estructura circular) (wikimedia).

Las mutaciones del ADN mitocondrial determinan alteraciones en la *fosforilación oxidativa* que puede estar asociada a *miocardiopatía hipertrófica* (MDH).

#### **Terapia génica en cardiopatías:**

El concepto de *enfermedad* incluye *alteraciones funcionales, psicológicas y sociales*. La presencia de un gen patógeno hace que la persona sea considerada enferma aunque todavía no tenga síntomas. Los *aspectos bioéticos* a considerar en una *enfermedad genética* son: grado de probabilidad de que ocurra daño, edad en la que aparecerá, gravedad y probabilidad de revertir o prevenir el trastorno.

La *terapia génica* (TG) abre promisorias perspectivas para el tratamiento de las *cardiopatías* y permite insertar un *gen exógeno normal* a fin de *corregir un error genético congénito o dotar de una nueva función a las células* (**fig. 10.6**).

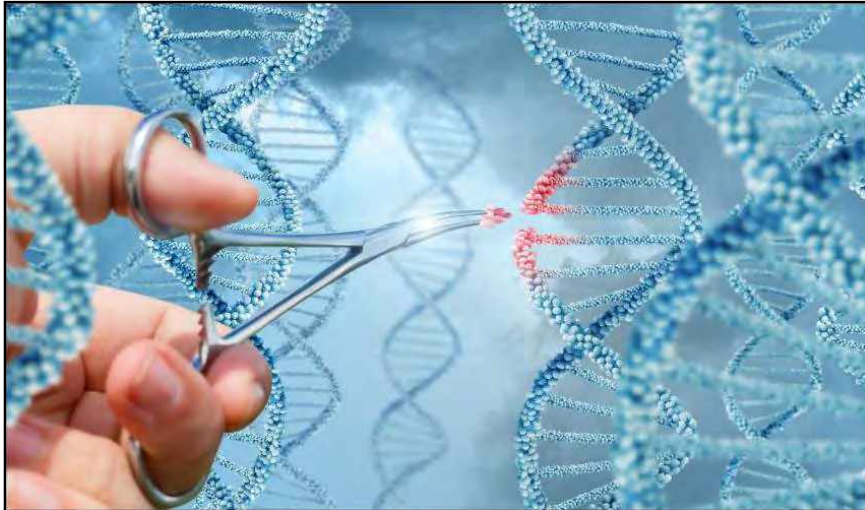


Fig. 10.6 Terapia génica (earth.com).

Los procedimientos genéticos diagnósticos comprenden: historia familiar, cariotipo, consejo genético, diagnóstico prenatal (fetal), estudio de líquido amniótico y vellosidades coriónicas, ecocardiograma.

La terapia génica somática (TGS) no crea tantos problemas éticos como la terapia génica germinal (TGG) que entorpece la variabilidad genética y podría acarrear efectos colaterales indeseables para las futuras generaciones.

En la figura 10.7 se presenta una *terapia in vivo* que utiliza un *gen terapéutico* empaquetado en un *vector viral* (retrovirus) luego inyectado en un *órgano diana* capaz de producir *células madre* que son aisladas y multiplicadas en el laboratorio.

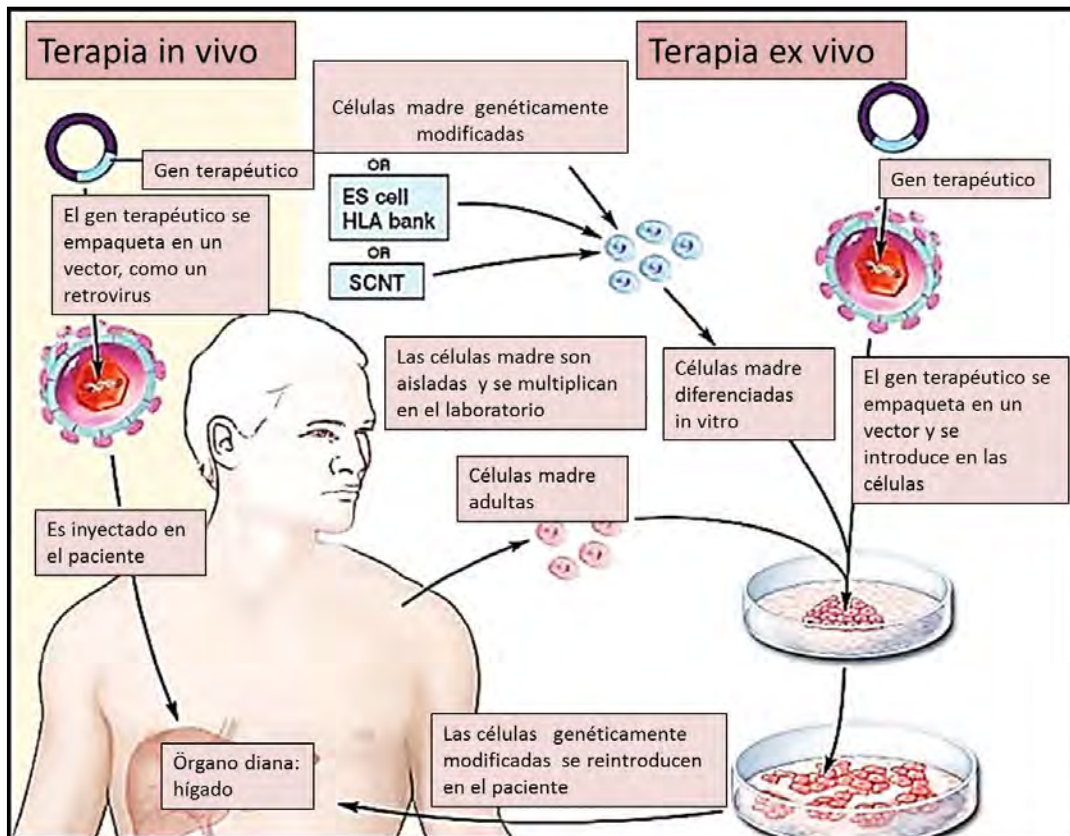


Fig. 10.7 Terapias génicas *in vivo* y *ex vitro* (slideshare).

La **terapia ex vivo** usa un **gen terapéutico** empaquetado en un **vector** (retrovirus) que se introduce en las **células diferenciadas in vitro** (provenientes de células madre genéticamente modificadas). En las dos terapias se obtienen **células genéticamente modificadas** que se introducen en el paciente (Fig. 10.8).

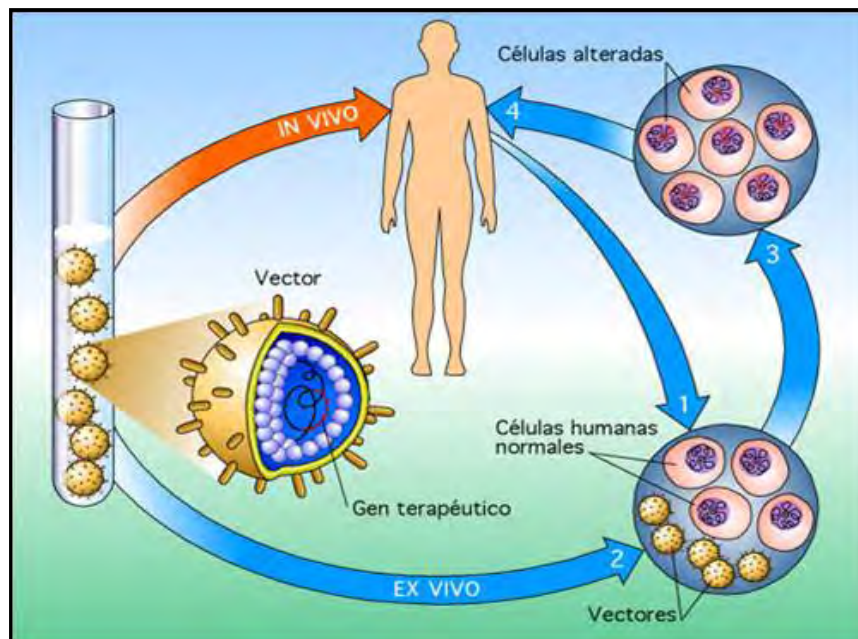


Fig. 10.8 Terapias génicas mediante vector (slideshare).

Se ha logrado el **clonado de genes** por hibridación diferencial o **muestreo diferencial** que permite **identificar y aislar los genes alterados** en determinado trastorno. Para ello, se hizo: síntesis química de oligonucleótidos, cultivo de células de mamíferos y aislamiento de enzimas modificadoras de ADN y ARN. La **transcriptasa inversa** es capaz de copiar un **ADN complementario del ARN molde**.

**A. Clonado de genes** mediante:

1. Empleo de *genotecas de sustracción*.
2. *Microsecuenciación de proteínas* en geles.
3. **Muestreo diferencial: rápida identificación de los genes y posterior recuperación de los ADN copias.**

**B. Modelos de animales transgénicos** que permiten estudiar *in vivo* los efectos de la expresión de los genes en determinados estados patológicos. En los animales transgénicos se introduce un **transgén** (molécula de ADN) que se trasmite a la descendencia por herencia mendeliana. Para ello se siguen los siguientes pasos:

1. Preparación de un gen específico.
2. Introducción del transgén en embriones precoces.
3. Implantación y desarrollo del embrión transgénico en madres adoptivas.
4. Selección de los ratones transportadores del transgén. En la actualidad, se puede inactivar un gen (*gene knockout*) a fin de provocar la ausencia de una proteína o de introducir mutaciones puntuales que determinen la sustitución o eliminación de un solo aminoácido (*gene replacement*).

**C. Terapia génica** que permite vislumbrar nuevos tratamientos usando **retrovirus o adenovirus**. La **pérdida, mutación o alteración de los genes** que codifican moléculas involucradas en la regulación del crecimiento y la diferenciación celular marcan el desarrollo embrionario, con activación de *genes promotores* del crecimiento. La **terapia génica** puede ser definida como una herramienta transmisora de genes, fragmentos de genes o secuencias reguladoras de la transcripción del gen a transferir. Los **vectores** pueden ser **no virales**: ADN desnudo, liposomas y complejos ADN-proteína o **virales**: retrovirus, herpesvirus, adenovirus, virus adenoasociados, lentivirus.



El **vector** también puede ser introducido en las *células somáticas del paciente* con estricta ponderación de los riesgos y beneficios.

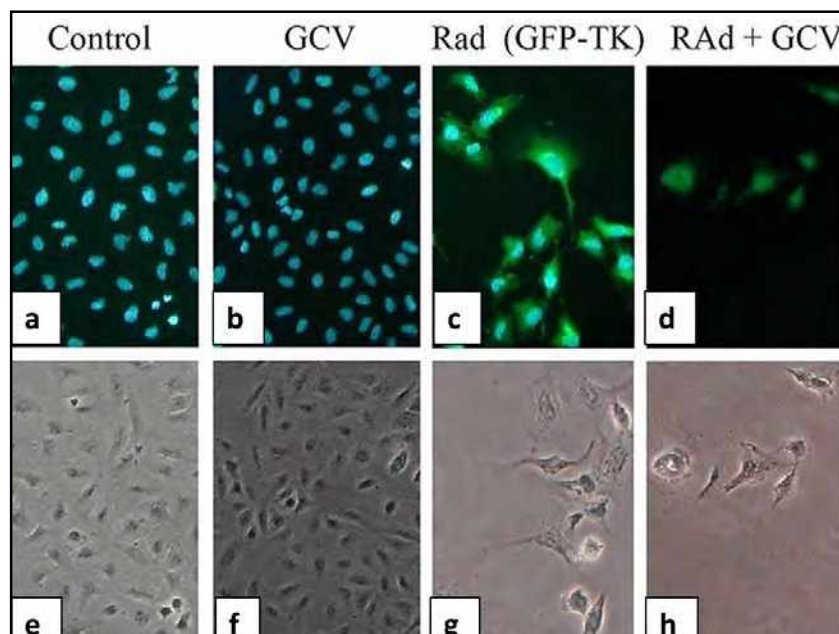
Las mejores CC candidatas para terapia génica son las de *herencia monogénica* (mutación de un único gen). En los casos poligénicos y de anomalías cromosómicas el problema es más complicado y deberían desarrollarse *mecanismos represores de la expresión génica*. Existen varias *estrategias de terapia génica* (**cuadro 10.7**):

<b>1. Terapia génica antiangiogénica.</b>
<b>2. Terapia génica suicida.</b>
<b>3. Terapia génica inmunomoduladora:</b> - Inmunización activa. - Modificación genética de las células inmunes.
<b>4. Terapia génica correctiva:</b> - Inactivación de genes. - Introducción de genes.

**Cuadro 10.7 Estrategias de terapia génica.**

**1. Terapia génica antiangiogénica:** el crecimiento celular depende del flujo sanguíneo mediante *neoangiogénesis*. Se utilizan *factores angiogénicos*: *factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)*, *factor de crecimiento  $\alpha$  derivado de las plaquetas*, *factor de crecimiento fibroblástico básico (FGFb)*, *factor de crecimiento epidérmico (FGE)* e *interleuquina 8 (IL-8)*. Otros factores actúan como *antiangiogénicos*: *trombospondina 1*, *factor plaquetario 4 (FP4)*, *angiostatina* y *endostatina*.

**2. Terapia génica suicida:** se destruyen células con un *vector adenoviral recombinante timidina kinasa*: el *RAdTK*, transportando el *gen suicida HSV-1 timidina kinasa*, bajo el control del promotor del citomegalovirus humano (*CMVh*). Se lo usa para transferir el gen de la *TK* a células de las líneas tumorales  $GH_3$  y  $AtT_2$ , y al ser tratadas con la prodroga *ganciclovir (GCV)* se produce gran destrucción de los cultivos por fosforilación. En la **figura 10.9** se ve la actividad suicida de la proteína *PFV/TK*.



**Fig. 10.9 Actividad suicida de la proteína PFV/TK.** a-b-c-d: fluorescencia; e-f-g-g: contraste de fases; a: células control (DAPI: fluorescencia azul); b: células incubadas 4 días con ganciclovir: buena viabilidad celular; c: células incubadas 4 días con RAd-(PFV/TK)<sub>fus</sub>. Células transducidas: fluorescencia verde; d: células incubadas 4 días con vector con GCV: actividad suicida de la proteína de fusión (Rodríguez S, Cónsole G).

**3. Terapia génica inmunomoduladora:** la modificación genética de las células permite que expresen diferentes citoquinas (*interleuquinas: IL-2, IL-12*), *factor estimulante de la colonia granulocítica-macrofágica* y *factor de necrosis tumoral*, que son factores quimiotácticos para las células presentadoras de antígenos y activadores de la respuesta inmune. Puede hacerse una *inmunización activa* o una *modificación genética de las células inmunes*.

**4. Terapia génica correctiva:** se introduce una copia correcta del gen supresor para restaurar el crecimiento celular normal o para inducir apoptosis. Por ejemplo, la terapia génica *antisense* usa oligonucleótidos que suprimen la expresión de genes nocivos. Estos oligonucleótidos son pequeñas cadenas de ARN modificado que contienen una secuencia complementaria a un ARN blanco, interfiriendo en su transporte, corte y traslación. Para la introducción de estos oligonucleótidos se han usado **vectores virales y no virales**. La *terapia génica (TG) mediante vectores virales* es una promisoriosa alternativa para mejorar las CC.

La **TG** requiere: *identificación del gen o grupo de genes* que causan la alteración, su *aislamiento* y *clonación*. Las vías de inyección del vector son:

**a. Vía anterógrada en coronarias (cateterismo):** se dan agentes que aumenten la permeabilidad vascular como: factor de crecimiento endotelial (VEGF), histamina, nitroglicerina.

**b. Vía retrógrada en coronarias** (no tan recomendado).

**c. Inyección intramiocárdica.** Sería de elección porque evita alteraciones metabólicas, neutralización mediante anticuerpos y respuesta de linfocitos T.

Los **vectores adenovirales** tienen **ventajas:**

**a)** Capacidad de transporte de grandes cantidades de ADN.

**b)** Posibilidad de lograr transferencias *in vivo* en una amplia variedad de células (benignas o malignas).

**c)** Habilidad para infectar células mitóticas y post-mitóticas.

**d)** Facilidad para la producción del vector. Los adenovirus poseen doble cadena de ADN y luego de la transfección, la expresión del gen decrece en no más de 4 semanas. Además, estos virus no se integran al genoma de la célula blanco. El proceso de entrada del virus a la célula es iniciado por su unión a una proteína de membrana denominada Receptor de Cocksakie y Adenovirus (**CAR**) y luego se internaliza a nivel citoplasmático. Una disminución del pH en la vesícula endosómica provoca un cambio conformacional de las proteínas de la cápside del virión y esto resulta en la liberación de la cápside viral en el citoplasma. Luego sigue su camino hasta el núcleo donde comienza la replicación.

**Desventajas:** resultan altamente inmunogénicos por lo que su nueva administración resulta menos efectiva a medida que se desarrolla la respuesta inmune. Para evitarlo, se han diseñado nuevos vectores adenovirales que resultan menos inmunogénicos. Existen **genes tempranos** que codifican proteínas reguladoras expresadas antes de la replicación del ADN y **genes tardíos**, expresados después de la replicación de ADN y que codifican proteínas estructurales.

La región genómica temprana E1 es delecionada en los vectores adenovirales para tomarlos como replicación-defectivos. Esta región genómica E1 debe ser complementada en posición *trans* (en un ADN separado) para replicar el vector que es provisto por medio de una línea celular como la HEK 293, transfectada con los genes virales delecionados.

La primera generación de vectores adenovirales recombinantes adolece de las regiones genómicas E1 y E3, siendo la última delecionada para hacer más espacio en las secuencias exógenas. La expresión de la proteína viral estimula una fuerte respuesta inmune, caracterizada por linfocitos T citotóxicos que eliminan las células infectadas. Para superar esta limitación, otras regiones genómicas se delecionaron para obtener nuevos vectores adenovirales.

Los más prometedores son los denominados adenovectores **Helpers-Dependientes (HD)**, en los cuales los genes adenovirales son delecionados y conservan sólo las terminales repetidas invertidas (TRI). Dichas terminales son necesarias para la replicación viral y para la señal de encapsulación.

Como el vector no puede expresar ninguna proteína viral, la generación de los vectores HD requiere que todos los genes adenovirales provistos estén en posición *trans*, usualmente mediante coinfección

con un adenovirus, denominado “*virus colaborador*”. Dicho virus, usado para generar los vectores HD, permanece a modo de contaminante. Varios sistemas se diseñaron para minimizar los títulos de virus colaboradores en los stocks virales HD.

Se presentan las características de los diversos tipos de vectores virales (**cuadro 10.8**):

Características	Adenovirus		Virus Herpes Simplex		Retrovirus		AAV
	1° generación adenovirus recombinantes	HD-Ads	Amplificones	Recombinante	Clásicos	Lentivirus	
<b>Integración genoma-huésped</b>	No	No	No	No	Sí	Sí	Sí
<b>Capacidad: Tamaño máximo de inserción</b>	8 Kb	36 Kb	15 Kb	Depende de los genes deletionados.	7 Kb	7 Kb	4 Kb
<b>Proliferación en células infectadas</b>	Reposo Mitosis	Reposo Mitosis	Reposo Mitosis	Reposo Mitosis	Mitosis	Reposo Mitosis	Reposo Mitosis
<b>Immunogenicidad en huésped</b>	Alta	Baja	Baja	Variable	Baja	Baja	Baja
<b>Expresión a largo plazo</b>	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí
<b>Preparación y manipulación</b>	Fácil	<b>Dificultad:</b> eliminación de stocks Poner en escala	Fácil manipulación Se contamina con virus colaboradores	Fácil	Fácil	Fácil	<b>Dificultad:</b> purificar Poner en escala
<b>Ventajas para el tratamiento</b>	Buen tropismo Transducción Altos títulos.	Buen tropismo Infección Mayor expresión transgén	Buen tropismo Baja toxicidad	Buen tropismo Capacidad Transgénica	Expresión transgénica persistente	Buen tropismo Transducción	Ninguna
<b>Desventajas para uso clínico</b>	Inflamación Expresión transgén: a corto plazo	Contaminación con virus helpers.	Expresión no neuronal transitoria	Expresión no neuronal transitoria	Mutagenesis Insercional	Potencial actividad infectiva	Mutagenesis Insercional

**Cuadro 10.8 Tipos de vectores virales** (Rodríguez S, Cónsole G).

En la **figura 10.10** se presenta el *ciclo de infección de un adenovirus (Ad) y de un vector adenoviral recombinante (RAd)*.

**A) Adenovirus (Ad):**

Un **Ad** de tipo salvaje se une de modo específico a receptores de membrana y a continuación es endocitado. Luego el ADN viral es transferido al núcleo donde permanece como un **episoma**. Después de la replicación viral, se expresan genes virales que endocodifican proteínas estructurales.

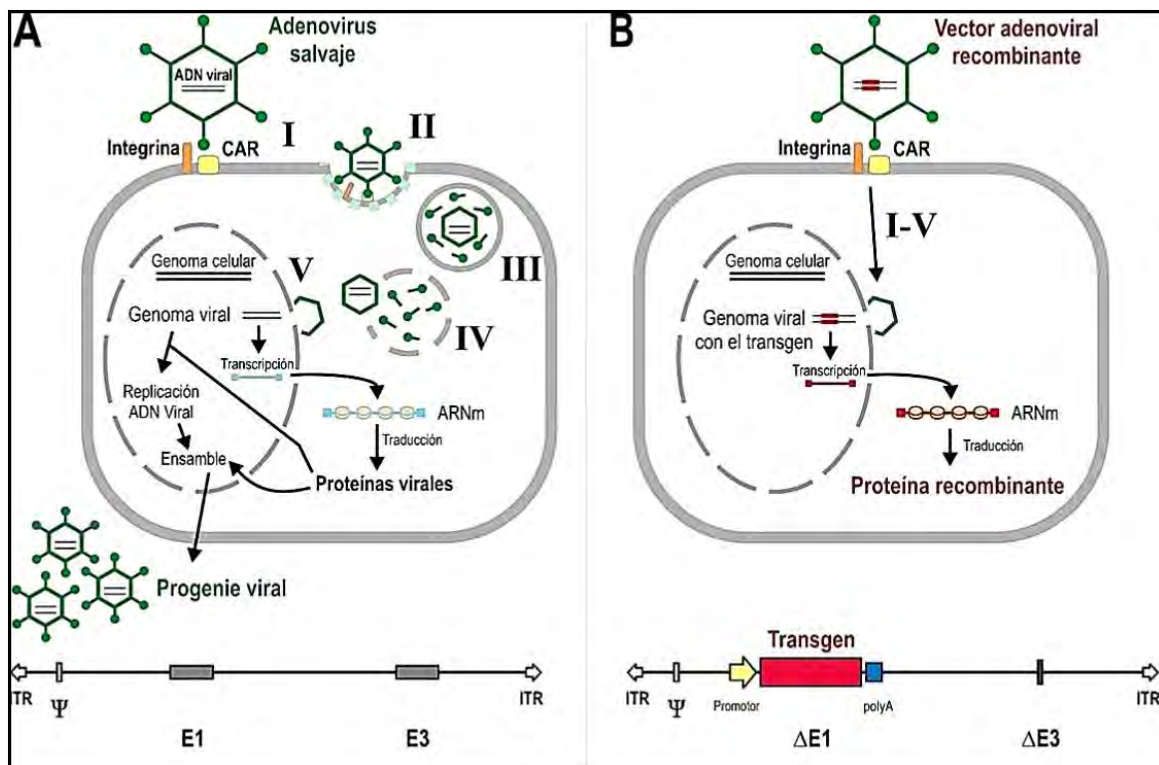
La mayor parte de las proteínas recién sintetizadas van al núcleo donde se ensamblan para generar **cápsides**. El ADN viral es luego empaquetado generando partículas adenovirales maduras que llenan la célula huésped y por citólisis liberan los virus.

**B) Vectores adenoviral recombinante (RAAd):**

Los vectores adenovirales en replicación defectuosa entran a las células blanco y transfieren su ADN al núcleo como ya se describió. Sin embargo, como el genoma del vector Ad no tiene una región genómica E1, no ocurre la replicación del ADN viral.

El **transgén** (usualmente bajo el control de promotor fuerte) es activamente expresado, dando altos niveles de proteína transgénica.

No se generan nuevas partículas virales y no ocurre citólisis.



**Fig. 10.10** Ciclo de infección de adenovirus (Ad) y de vector adenoviral recombinante (RAAd) (Rodríguez S, Cónsole G).

El progreso de la *Biología Molecular* conlleva a una mejor comprensión de los mecanismos involucrados en el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares, considerando la posibilidad de un **tratamiento genético**.

La **terapia génica** para tratar la disfunción cardíaca está ganando importancia debido al beneficio terapéutico limitado que ofrecen las farmacoterapias. El creciente conocimiento de las complejas vías de señalización y el desarrollo de vectores sofisticados y sistemas de entrega, están facilitando la identificación y la selección de candidatos moleculares específicos involucrados en el inicio y la progresión de las cardiopatías. Durante la última década, ha habido un progreso significativo hacia la traducción clínica en el campo de la terapia génica cardíaca basada en datos preclínicos extensos. Sin embargo, a pesar de los resultados positivos alentadores en los ensayos clínicos de fase temprana, los ensayos más grandes más

recientes informaron sólo resultados neutrales. Sin embargo, el campo ha adquirido un conocimiento importante de estos ensayos y está conduciendo al desarrollo de más vectores cardiopáticos y sistemas de administración mejorados.

**Estrategias de terapia génica:**

**A. Reemplazo de genes:** enfermedades monogénicas.

**B. Adición de genes:** trastornos complejos: cáncer, cardiopatías. Enfermedades infecciosas.

**C. Alteración de la expresión génica:** dirigida al ARN.

**D. Edición de genes:** para introducir cambios dirigidos en el genoma del huésped. La terapia génica (TG) humana comenzó con la simple idea de que reemplazar un gen defectuoso con una copia funcional puede curar una enfermedad (Fig. 10.11).

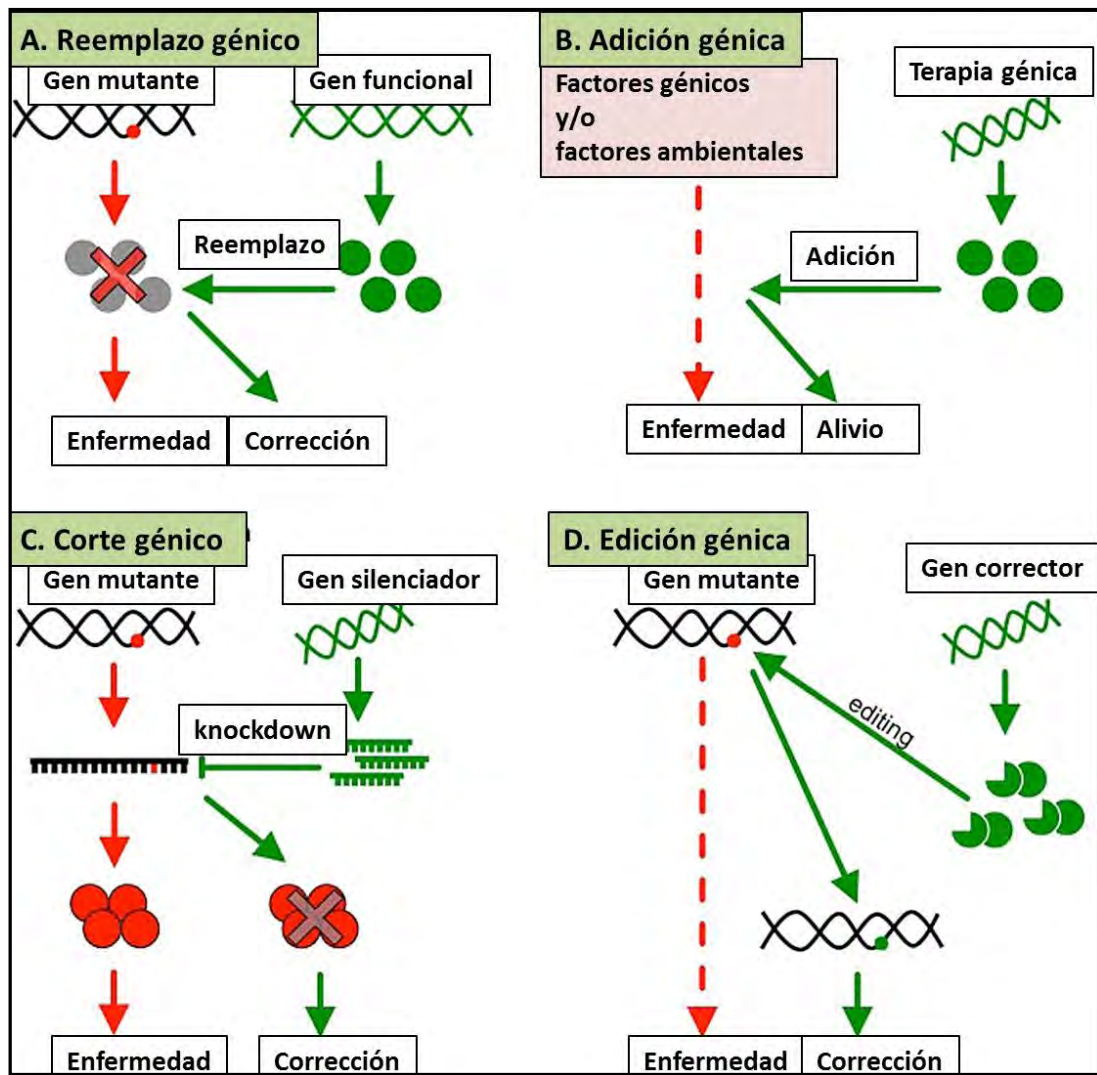


Fig. 10.11 Estrategias de TG (Wang and Gao).

**A. Reemplazo genético:** corrige la enfermedad al proporcionar una copia funcional del gen (hélice verde) y proteínas normales (círculos verdes). La mutación genética (punto rojo) anula la síntesis de proteínas (cruz roja) y conduce a la enfermedad.

Aplicación: deficiencia de lipoproteína lipasa (LPLD), amaurosis congénita de Leber (LCA), hemofilia B, fibrosis quística/deficiencia de alfa 1 anti-tripsina.

**B. Adición de genes:** alivia la enfermedad al complementar genes terapéuticos que se

dirigen a un aspecto específico del mecanismo de la enfermedad. Múltiples factores genéticos y/o factores ambientales pueden provocar una enfermedad a través de una cascada de enfermedades complejas (línea discontinua).

Aplicación: trastornos complejos (cáncer, cardiopatías) y enfermedades infecciosas: anticuerpos vectorizados.

**C. Eliminación de genes:** utiliza pequeños ARN (peines verdes) para inhibir el ARNm aberrante (peine negro), evitando así la síntesis de proteínas tóxicas y corrigiendo la enfermedad. Una mutación genética conduce a la producción de agregado de proteína tóxica (círculos rojos agrupados) que causa una enfermedad. Se hace la eliminación genética por interferencia de ARN (ARNi), reprogramación de empalme de ARN mensajero (ARNm) por oligonucleótidos antisentido.

**D. Edición de genes:** por nucleasas quiméricas (círculo y pastel) es un enfoque versátil para hacer un cambio dirigido de una secuencia promotora de enfermedad (punto rojo) a una secuencia que previene la enfermedad (punto verde). Ejemplo: un modelo experimental con hemofilia que porta un gen **FIX** humano mutante, la inyección intraperitoneal de dos vectores AAV que expresan ZFN y una plantilla de donante, respectivamente, produjo la adición de un fragmento de gen **FIX** parcial que alberga los exones 2-8 al transgén **FIX** mutante. El resultado fue que el exón 1 del transgen **FIX** mutante se fusionó con los exones 2-8 de la plantilla del donante para reconstituir un **FIX**.

Las enfermedades cardiovasculares son un gran problema de salud mundial. Aunque existen varios tratamientos convencionales para problemas cardiovasculares comunes, la terapia génica es una opción de tratamiento potencial para enfermedades cardiovasculares adquiridas y heredadas que permanecen con necesidades clínicas no resueltas. Existen considerables avances en las tecnologías de administración de genes, incluido el uso de vectores no virales y virales, *in vivo* y *ex vivo*.

#### **Objetivos potenciales para terapia génica:**

- Isquemia cardíaca y periférica grave.
- Insuficiencia cardíaca.
- Insuficiencia del injerto venoso.
- Dislipidemias.
- Arritmias.
- Miocardiopatías.

#### **Virus utilizados:**

- *Retrovirus:* se han utilizado para varias aplicaciones no cardíacas, pero no transducen efazmente los cardiomiocitos porque requieren una división celular activa para su integración y función.
- *Lentivirus:* no requieren una división celular activa, por lo que se han utilizado para aplicaciones cardíacas. Una limitación de los vectores lentivirales ha sido la incapacidad de generar concentraciones suficientes de virus para la administración por perfusión coronaria.
- *Virus adenoasociados (AAV):* proporcionan una expresión a largo plazo y, en cierta medida, pueden evadir el sistema inmunitario del huésped, pero se ha descubierto que los anticuerpos endógenos existentes contra los AAV limitan la transferencia de genes. Como se hizo en el juicio de CUPID, la detección previa de anticuerpos AAV es importante para encontrar una población viable.

#### **Técnicas de entregas de genes cardiovasculares:**

- Inyección intramiocárdica:* transferencia génica limitada al miocardio. Segura.
- Perfusión coronaria:* anterógrada/retrógrada. Distribuye el vector de modo homogéneo. Específica de corazón.
- Administración pericárdica.*
- Infusión aórtica con cavidad cruzada en VI.*

**1. Trastornos heredados y adquiridos del metabolismo de las lipoproteínas:** la terapia génica podría usarse para estos cuadros. El primer medicamento genético aprobado en el mundo occidental fue Glybera, que es un vector AAV1 que expresa la lipoproteína lipasa. *Deficiencia de lipoproteína lipasa:* la primera terapia génica aprobada en el mundo occidental estaba indicada para dicha deficiencia, que causa altos niveles de triglicéridos en plasma.

**2. Insuficiencia cardíaca (IC):** es un problema cada vez más común en la población de edad avanzada debido a las mejores terapias para la enfermedad coronaria y el infarto agudo de miocardio. El ensayo CUPID2 probó ATPasa-2a (**SERCA-2a**) de retículo sarcoplásmico de calcio del virus adenoasociado (AAV) en pacientes con insuficiencia cardíaca sistólica crónica o miocardiopatía no isquémica. La terapia génica en la IC se ha centrado en el acoplamiento excitación-contracción y la reducción de la remodelación adversa.

En ensayos recientes se han utilizado inyecciones intracoronarias de **SERCA-2a** mediada por virus adenoasociados (AAV) que afectan el manejo del calcio miocárdico y el factor derivado de células del estroma transendocárdico (**SDF-1**). El **VEGF-B** angiogénico también activa la expresión de genes involucrados en la regulación de la contractilidad y el metabolismo miocárdicos.

Objetivos de la terapia génica para la insuficiencia cardíaca (cuadro 10.9):

Cuadro 10.9: Factores	Etapas	Resultados	Modelo
Retículo sarcoplásmico calcio - ATPasa 2a ( <b>SERCA2a</b> )	Fase 2	Disminución de síntomas de IC, aumento del estado funcional y reversión de remodelación del VI.	Humano
Factor derivado del estroma -1 ( <b>SDF-1</b> )	Fase 1/2	Caminata segura y mejorada de 6 minutos, mejor calidad de vida.	Humano
Adenilil ciclasa 6 ( <b>ADCY-6</b> )	Preclínico	Aumento de supervivencia. Contractilidad mejorada del VI.	Ratones Cerdo
Péptido $\beta$ ARKct-carboxi terminal de GRK2	Preclínico	Rescate de IC. Mejor disfunción contráctil.	Conejo Cardiomocitos de humanos
<b>S100A-1</b>	Preclínico	Aumento de la recaptación de RS $Ca^{2+}$ , función cardíaca mejorada.	Cardiomocitos de rata
Parvalbúmina ( <b>PVALB</b> )	Preclínico	Mayor tasa de eliminación de $Ca^{2+}$ y mejor tasa de relajación.	Rata

IC: insuficiencia cardíaca; VI: ventrículo izquierdo. RS: retículo sarcoplásmico;  $\beta$ ARKct: receptor quinasa  $\beta$ -adrenérgica;  $\beta$ -AR,  $\beta$ -adrenérgico (Wolfram J).

**3. Enfermedad coronaria grave:** durante la última década, varios ensayos controlados aleatorios han probado plásmidos desnudos o vectores adenovirales. La imposibilidad de realizar una revascularización miocárdica completa se asocia con una disminución de la supervivencia y angina recurrente.

Las estrategias actuales de manejo para estos pacientes son limitadas y los llamados pacientes con angina refractaria representan hasta el 5% de los pacientes en clínica cardiológica.

#### Terapia angiogénica:

Los estudios clínicos han demostrado una eficacia limitada pero no mostraron eventos adversos a largo plazo con la terapia génica angiogénica.

Los ensayos clínicos se han centrado principalmente en **VEGF** y **FGF**. El trabajo preclínico mostró una mejor función y perfusión miocárdica al aumentar la angiogénesis después de la TG.

La angiogénesis terapéutica mejora la función del tejido isquémico al estimular el crecimiento de los vasos sanguíneos, aumentar la perfusión y apoyar la regeneración miocárdica. Las ventajas potenciales

de la TG incluye la posibilidad de exposición a largo plazo, la capacidad de dirigir terapias a tipos celulares o tisulares específicos, y la disminución de efectos secundarios.

Los primeros trabajos clínicos mostraron una prometedora promesa de efecto terapéutico con la terapia génica **VEGF**. Múltiples ensayos de fase 1 mostraron que el tratamiento con **VEGF** redujo los síntomas y mejoró la perfusión miocárdica.

Estos ensayos mostraron seguridad, con efectos secundarios insignificantes atribuibles a la terapia génica, pero sin señal consistente de eficacia. La mayoría de los ensayos no mostraron diferencias significativas en el punto final primario de la perfusión miocárdica y el alivio de los síntomas. Se observó alguna sugerencia de un efecto de los puntos finales secundarios, como el aumento de la capacidad de ejercicio y la reducción del área isquémica.

**FGF**: familia de proteínas de unión a heparina importante para la angiogénesis, la cicatrización de heridas y el desarrollo embrionario. El trabajo sobre **FGF** ha mostrado importancia en el resultado primario del aumento de la angiogénesis y la perfusión miocárdica.

En la **figura 10.12** se ven factor de crecimiento vascular endotelial (**VEGF 1-2-3**), factor de crecimiento hepatocítico (**HGF**), factor de crecimiento fibroblástico (**FGF**) y angiotensina 1-2 (**Ang 1-2**).

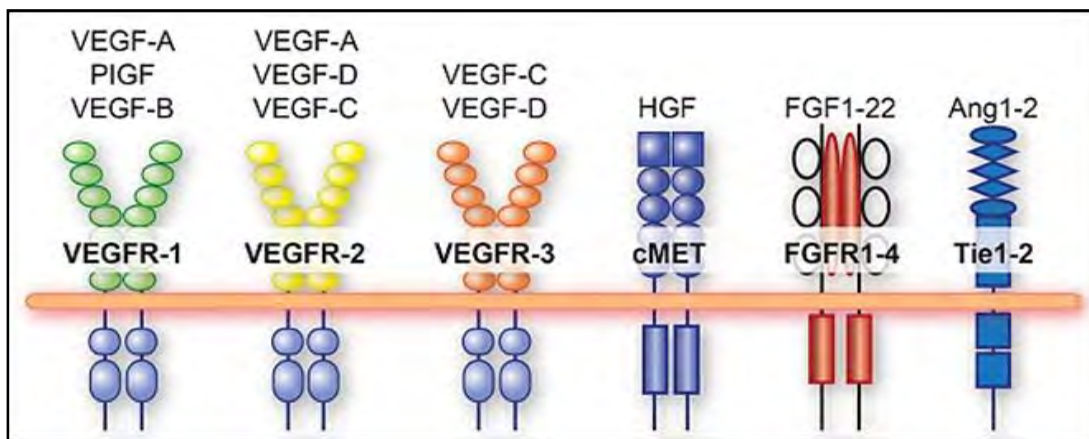


Fig. 10.12 Moléculas de VEGF, HGF, FGF y Ang 1-2 (Seppo Ylä-Herttuala y col.)

Objetivos de la terapia génica para la enfermedad coronaria (cuadro 10.10).

Cuadro 10.10 Blanco molecular	Etapa en desarrollo	Resultados	Modelo
Factor de crecimiento endotelial vascular ( <b>VEGF</b> )	Fase 2/3. Seguridad y eficacia continuas	Sin aumento de perfusión miocárdica. Mejora ejercicio. Reduce el área isquémica.	Humano
Factor de crecimiento fibroblástico ( <b>FGF</b> )	Fase 2/3.	Sin aumento de perfusión miocárdica. Mejora el ejercicio y alivia síntomas.	Humano
Factor de crecimiento hepatocítico ( <b>HGF</b> )	Fase 1. Preclínico.	Aumenta densidad capilar y volumen diastólico final. Perfusión cardíaca mejorada y < apoptosis.	Humano Rata Cerdo
Factor de crecimiento plaquetario ( <b>PDGF</b> )	Preclínico	Aumenta crecimiento capilar y formación colateral.	Conejo
Factor inducible por hipoxia ( <b>HIF1α</b> )	Fase 1. Preclínico.	Aumenta perfusión miocárdica y mejora función del VI.	Humano Cerdo

VI: ventrículo izquierdo (Wolfram J).



Ensayos de terapia génica en EAC y EAP (cuadro 10.11):

Ensayo	Enfermedad	Agente	Vector	Vía	Objetivo
<b>Ensayos destinados a angiogénesis fisiológica:</b>					
NCT01757223	EAC	VEGF-A116A	Ad	imy (tct)	Expresión de 3 isoformas de VEGF-A
NCT00956332	EAP	VEGF-A + Ang-1	RV	la	Ang-1: estabiliza los vasos inducidos
NCT00390767	EAP	VEGF-A + Ang-1	RV	la	Ang-1 estabiliza vasos
<b>Ensayos con crecimiento vascular terapéutico en combinación con otros tratamientos:</b>					
KAT-PAD101 Eudra CT2012	EAP	VEGF-DdNdC	Ad	Im	Mejora injerto
<b>Ensayos con crecimiento vascular terapéutico con objetivo de reducir efectos secundarios:</b>					
KAT301 Eudra CT2008	EAC	VEGF-DdNdC	Ad	imy	Estimula angiogénesis y linfangiogénesis: < edema
<b>Ensayos con factores de crecimiento mitogénicos y multifuncionales:</b>					
ASPIRE	EAC	FGF-4	Ad	ic	Estudio de fase III, 3 dosis
AWARE	EAC	FGF-4	Ad	ic	Solo mujeres reclutadas
NCT02276937	EAP	FGF-2	SeV	Im	SeV usado
NCT01548378	EAP	HGF	PI	Im	Gran prueba de HGF
NCT02144610	EAP	HGF	PI	Im	Gran prueba de HGF

Ad: adenovirus; ia: intraarterial; ic: intracoronario; ic: intracardíaco; im: intramuscular; imy: intramiocárdico; Pl: plásmido; RV: retrovirus; SeV: sendaivirus; tct: toracotomía. EAC: enfermedad arterial coronaria; PAD: enfermedad arterial periférica (Ylä-Herttua S y col.).

**4. Arritmias:** el trabajo preclínico está actualmente en curso. Los vectores virales se usan para aplicaciones cardiovasculares porque transfieren genes a los cardiomiocitos de manera mucho más eficiente que cualquiera de los métodos no virales. Los vectores virales de uso común incluyen *retrovirus*, *adenovirus (AD)* y *virus adenoasociados (AAV)*. Las terapias para las *arritmias ventriculares* se han centrado en la interrupción de los circuitos reentrantes. Los investigadores han demostrado reducciones en la susceptibilidad a la arritmia ventricular usando transgenes que aumentan las propiedades refractarias de los cardiomiocitos o la velocidad de conducción miocárdica. En un modelo porcino de infarto de miocardio curado y taquicardia ventricular (TV) inducible, la transferencia génica de **KCNH2-G628S** interrumpió la corriente de  $I_{Kr}$  repolarizante, prolongando el período refractario de los miocitos y eliminando toda la

inducibilidad de la arritmia ventricular. En el mismo modelo, la transferencia del gen de la conexina 43 (Cx43) en el borde de la cicatriz del infarto mejoró la conducción y redujo la susceptibilidad a la arritmia. Ambos estudios utilizaron una estrategia de administración de perfusión coronaria.

Objetivos de la terapia génica para las arritmias (cuadro 10.12):

Cuadro 10.12: Blanco	Etapa	Resultados	Modelo
KCNH2 - G628S	Preclínico	Período refractario prolongado al apagar $I_{Kr}$ , elimina inducibilidad de la arritmia.	Cerdo
Canal de sodio cardíaco 4a (SCN4a)	Preclínico	< inducibilidad de la TV, > $V_{max}$ : causa conducción rápida y < fragmentación de ECG.	Perro
Conexina 32	Preclínico	Mejora de la conductancia de la unión gap pero sin efecto antiarrítmico.	Perro
Conexina 40	Preclínico	Prevención de la fibrilación auricular.	Cerdo
Conexina 43	Preclínico	Conducción mejorada y susceptibilidad reducida a la arritmia.	Cerdo
Retículo sarcoplásmico calcio - ATPasa 2a (SERCA2a)	Preclínico	TV y FV reducidos en reperfusión. Reducción de la contracción ventricular prematura y TV no sostenida. Disminución de APD alternos.	Cerdo Rata Conejillo
Adenil ciclasa 1 (ADCY1)	Preclínico	Aumento de frecuencia de latidos, con efecto de marcapaso estable.	Perro

TV: taquicardia ventricular; FV: fibrilación ventricular; APD: duración potencial de acción (Wolfram J).

### Células madre en las cardiopatías: estrategia terapéutica de próxima generación:

Cuando no hay respuesta suficiente a los tratamientos farmacológicos convencionales, las células madre representan una estrategia terapéutica de avanzada.

Las células madre pluripotentes inducidas (CMP) son células reprogramadas que tienen características similares a las células madre embrionarias, como la capacidad de autorrenovación/diferenciación. Aunque inicialmente la eficiencia de reprogramación fue baja, varias mejoras en los métodos de reprogramación han logrado una generación robusta y eficiente de CMP sin inserción genómica de transgenes.

Las CMP muestran variaciones clonales en los perfiles epigenéticos y genómicos y el comportamiento celular en la diferenciación. Los cardiomiocitos derivados de las células madre recapitulan las diferencias fenotípicas causadas por variaciones genéticas, haciéndolos modelos atractivos de enfermedades humanas, y son útiles para el descubrimiento de fármacos.

Las células madre pluripotentes (CMP), se identificaron como una opción válida. A pesar de que sus roles y funciones se han aclarado, las vías moleculares subyacentes a los mecanismos reguladores de las CMC aún no se han aclarado por completo. Varios estudios han demostrado que diferentes microARN (miARN) juegan un papel importante en la proliferación/diferenciación fisiológica y patológica de las CMP. Los miARN son pequeñas moléculas de ARN no codificantes que regulan la expresión génica y pueden experimentar niveles de expresión aberrantes durante condiciones patológicas (Fig. 10.13).

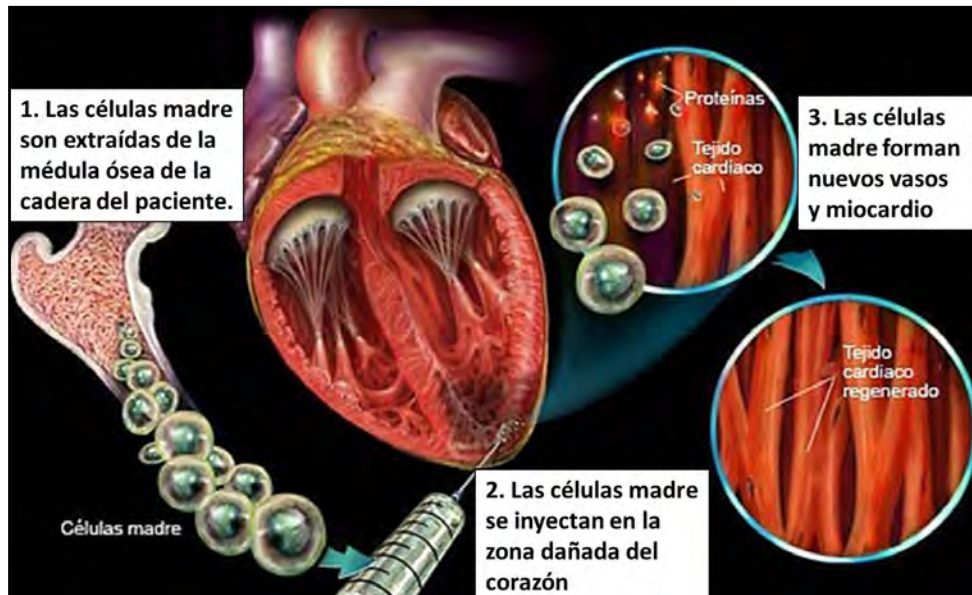


Fig. 10.13 TG de células madre en miocardio (Instituto Europeo de la Salud y Bienestar Social).

Clasificación de células madre (Fig. 10.14):



Fig. 10.14 Clasificación de células madre (slideshare).

Tipos de células madre:

**1. Células madre derivadas de médula ósea:** la médula ósea del adulto contiene células diferenciadas y células madre hematopoyéticas, células progenitoras endoteliales y células madre mesenquimáticas. Dichas células se consiguen con facilidad, se expanden *in vitro* y pueden ser implantadas en el paciente.

- Células madre de médula ósea: contribuyen a la formación de cardiomiocitos y células endoteliales en las zonas isquémicas tras un infarto agudo de miocardio. Mejoran el remodelado y la disfunción ventricular postinfarto. Además, aumentan la perfusión miocárdica, la densidad capilar, la circulación colateral y la fracción de eyección.

- Células progenitoras endoteliales se parecen a los angioblastos fetales. Después de un infarto agudo de miocardio, estas células anidan en la región infartada e incrementan la densidad capilar a través de mecanismos de vasculogénesis y angiogénesis.

- Células madre mesenquimáticas constituyen una población derivada del estroma de la médula ósea y tienen la capacidad de migrar y de transdiferenciarse en cardiomiocitos y en células endoteliales.

**2. Células madre mesenquimáticas derivadas del tejido adiposo:** se hallan en la fracción vascular del estroma del tejido adiposo y son susceptibles de diferenciarse en múltiples líneas celulares, con capacidad de autorrenovación. Son células con una gran plasticidad, capaces de mostrar latido espontáneo tras diferenciarse en cardiomiocitos. Su fenotipo se asemeja al de las células madre mesenquimáticas, ya que también expresan moléculas de adhesión en su superficie. Las similitudes entre estos dos tipos celulares y la posibilidad de extraer un gran volumen de tejido adiposo con un procedimiento simple de liposucción han llevado a considerar a dicho tejido como fuente alternativa de células en la práctica.

**3. Células madre derivadas del cordón umbilical:** del cordón umbilical se puede aislar células madre multipotentes que poseen características embrionarias y hematopoyéticas. Estas células madre se diferencian en células de la sangre y del sistema inmunológico. Son fáciles de obtener y presentan una baja inmunogenicidad, por lo que se han comenzado a utilizar en terapias para curar diversas enfermedades.

**4. Mioblastos del músculo esquelético:** son células satélites que permanecen en un estado quiescente bajo la membrana basal de las fibras musculares esqueléticas maduras. Pueden obtenerse a partir de biopsias musculares y expandirse *in vitro*. Estas células están programadas para diferenciarse en células de la estirpe miogénica. Se ha observado que, al ser implantadas en la cicatriz de un infarto, se diferencian en miotubos y miocitos.

**5. Células madre cardíacas residentes:** existen en el propio corazón y son capaces de diferenciarse en cardiomiocitos, células musculares lisas y células endoteliales que contribuyen a la regeneración miocárdica. Se ha demostrado que, tras un infarto de miocardio, se produce un aumento del número de células madre cardíacas. Existe una ventana de tiempo para la intervención, comprendida entre el quinto y el décimo día posterior al infarto. Por ello, las células madre son capaces de regenerar el corazón, reducir la cicatriz y prevenir una futura insuficiencia cardíaca. Las células de donantes se obtienen de tejido cardíaco desechado de intervenciones quirúrgicas.

**6. Células madre embrionarias:** se originan en las primeras etapas del desarrollo embrionario (etapa del blastocisto), son pluripotenciales y se replican de forma indefinida *in vitro*. Tienen capacidad para generar cualquier célula adulta diferenciada del organismo humano que derive de una de las tres capas germinales: ectodermo, mesodermo y endodermo.

En estudios experimentales se han obtenido cardiomiocitos a partir de células madre embrionarias con las mismas propiedades estructurales y funcionales que los cardiomiocitos. Incluso se ha demostrado su integración electromecánica con los cardiomiocitos residentes. Tras su trasplante en el miocardio infartado se ha observado su incorporación en el miocardio, con mejoría de la función ventricular. Además de producir nuevos cardiomiocitos, han demostrado capacidad para generar nuevos vasos sanguíneos.

**7. Células madre del líquido amniótico:** se expanden fácilmente en cultivo, mantienen la estabilidad genética y se pueden inducir para su diferenciación también en células hematopoyéticas. Por ello, representan una nueva fuente biológica que podría tener múltiples aplicaciones en bioingeniería de tejidos y terapia celular.

Reparación miocárdica (Fig. 10.15):

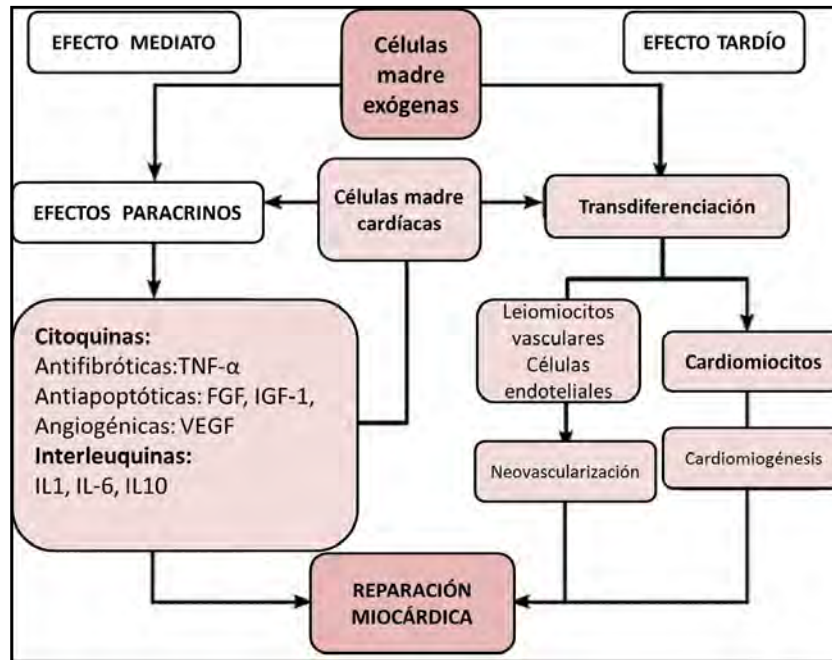


Fig. 10.15 Reparación miocárdica (scielo).

## Referencias

- Abrisqueta JA. Perspectivas actuales de la Genética Humana. Departamento Fisiopatología y Genética Molecular Humana: <http://dialnet.unirioja.es>
- Alto KH et al. Estado actual de la terapia génica para la hemofia. Hemofia 20 (Supl. 4): 43-49, 2014.
- Aracena AM Cardiopatías congénitas y síndromes malformativos-genéticos. Rev Chil Pediatr 74 (4): 426-431, 2003.
- Arbatli S. et al. Stem Cells in Regenerative Cardiology. Adv Exp Med Biol, 2017.
- Ayyat KS et al. Cirugía combinada de derivación de la arteria coronaria con trasplante de células madre de médula ósea : ¿ya hemos llegado? Ann Chir Surg pii: S0003-4975 (19) 31077-X, 2019.
- Baban A. et al. Identification of TBx5 mutations in a series of 94 patients with Tetralogy of Fallot. Am J Med Genet A 164A:3100-7, 2014.
- Balakrishnan B, Jayandharan GR. Basic biology of adeno-associated virus (AAV) vectors used in gene therapy. Curr Gene Ther 14(2):86-100, 2014.
- Balazs A et al. Antibody-based protection against HIV infection by vectored immunoprophylaxis. Nature 481(7379):81-84, 2012.
- Benson DW. Genetic origins of pediatric heart disease. Pediatr Cardiol 31:422-429, 2010.
- Bera A, Sena D. Promesa del virus adeno-asociado como un vector de terapia génica para enfermedades cardiovasculares. Heart Fail Rev, 2017.
- Biben C et al. Cardiac septal and valvular dysmorphogenesis in mce heterozygous for mutations in the homeobox gene Nkx2.5. Circ Res 87:888-895, 2000.
- Biffi A, Aubourg P, Cartier N. Gene therapy for leukodystrophies. Hum Mol Genet 20(R1):R42-R53, 2011.
- Bittel DC et al. Análisis estructural genómico de un gen de alta resolución en un defecto cardíaco congénito no sindrómico: la Tetralogía de Fallot. 9(1):e87472, 2014.
- Blesch A. Lentiviral and MLV based retroviral vectors for ex vivo and in vivo gene transfer. Methods 33(2):164-172, 2004.

- Blue GM et al. Avances en la genética de la cardiopatía congénita: guía clínica. *J Am Coll Cardiol* 69(7):859-870, 2017.
- Bossert T et al. Cardiac malformations associated with the Holt-Oram syndrome report on a family and review of the literature. *J Thorac Cardiovasc Surg* 59: 312-314, 2002.
- Bradshaw AC, Baker AH. Gene therapy for cardiovascular disease: perspectives and potential. *Vascul Pharmacol* 58(3):174-181, 2013.
- Bruneau BG, Nemer G, Schmitt JP: A murine model of Holt-Oram syndrome defies roles of the T-box transcription factor TBx5 in cardiogenesis and disease. *Cell* 106: 709-721, 2001.
- Bruneau BG. The developmental genetics of congenital heart disease. *Nature* 451:943-948, 2008.
- Buendía Hernández A y col. Deleción en el cromosoma 22 (22q11.2). Etiología se cardiopatías congénitas troncoconales. *Arch Inst Cardiol Mex* 70:148-153, 2000.
- Buendía Hernández A y col. Síndromes asociados a cardiopatías congénitas. *Pac Pediatría. Acad Mex Pediatr México* 569-571, 2004.
- Buendía Hernández A, Calderón Colmenero J. Aspectos de interés en las cardiopatías congénitas. Optimización de recursos, estudio y manejo. *Arch Cardiol Mex* 80(2):65-66, 2010.
- Butler TL et al. GATA4 mutations in 357 unrelated patients with congenital heart malformation. *Genet Test Mol Biomarkers* 14:797-802, 2010.
- Calderón Colmenero J. Genética y cardiopatías congénitas. *Arch Cardiol Mex* 77(4):58-62, 2007.
- Collins FS, Morgan M, Patrinos A. A human genome: lessons from large-scale biology. *Science* 300:286-290, 2003.
- Craig Venter J et al. The sequence of the human genome. *Science* 211:1304-1351, 2001.
- Cruz Díaz G, Citlali García Plata D. El papel del tratamiento con vectores víricos en enfermedades cardíacas. *Medigraphic.com* 54(258), 2015.
- Cruz Robles D et al. Genética y biología molecular de la enfermedad cardíaca congénita y adquirida. *Arch cardiol Mex* 75 (4): 467-482, 2005.
- Cuneo BF. 22q11.2 deletion syndrome: DiGeorge, velocardiofacial, and conotruncal anomaly face. *Curr Opin Pediatr* 13: 465-472, 2001.
- Deepak S and Olson E. A genetic blueprint for cardiac development. *Nature* 407, 221-226, 2000.
- Der Sarkissian S. et al. Optimización de células madre para reparación cardíaca: estado actual y nuevas fronteras en cardiología regenerativa. *World J Stem Cells* 9 (1): 9-25, 2017.
- Elliot DA. et al. Cardiac homeobox gene NKX2-5 mutations and congenital heart disease: associations with atrial septal defect and hypoplastic left heart syndrome. *J Am Coll Cardiol* 41:2072-2076, 2003.
- Finch Ana D. La importancia de la ecocardiografía fetal en la detección y el manejo de las malformaciones cardíacas congénitas. *Rev Esp Cardiol* 59(Supl.3):23-28, 2006.
- Fish A, Chen L, Capra JA. Los potenciales reguladores de genes con actividad evolutivamente conservada son más pleiotrópicos que aquéllos con actividad específica de especie. *Genome Biol Evol* 2017.
- Flotte TR et al. El Programa de recursos de terapia génica: una década de dedicación a la investigación traslacional por el Instituto Nacional del corazón, los pulmones y la sangre. *Human Gene Ther Clin Dev*, 2017.
- Franco D et al. Regulación de la expresión génica en el miocardio durante el desarrollo cardíaco. *Rev Esp Cardiol* 55:167-184, 2002.
- Furtado MB et al. Las mutaciones puntuales en Nkx2-5 murino copian la enfermedad cardíaca congénita humana e inducen la señalización Wnt patogénica. *JCI Insight* 2(6):e88271, 2017.
- Garg V et al. GATA4 mutations cause human congenital heart defects and reveal in interaction with TBX5. *Nature* 424:443-447, 2003.
- Garg V. Insights into genetic basis of congenital heart disease. *Cell Mol Life Sci* 63:1141-1148, 2006.
- Gaudet D, Methot J, Kastelein J. Gene therapy for lipoprotein lipase deficiency. *Curr Opin Lipidol* 23(4):310-320, 2012.

- Ghanbari JA et al. A preliminary step of a novel strategy in suicide gene therapy with lentiviral vector. *Adv Biomed Res* 3:7, 2014.
- Gilboa E. Retroviral gene transfer: applications to human therapy. *Adv Exp Med Biol* 241:29-33, 1988.
- Goins WF et al. Engineering HSV-1 vectors for gene therapy. *Methods Mol Biol* 1144:63-79, 2014.
- Goldmütz E et al. Microdeleciones y microduplicaciones en pacientes con enfermedad congénita del corazón y anomalías congénitas múltiples. *Congenit Heart* 6(6):592-602, 2011.
- Goldmütz E. The epidemiology and genetics of congenital heart disease. *Clinics in Perinatology* 28: 1-10, 2001.
- Gonçalves GAR, Paiva RMA. Terapia génica: avances, desafíos y perspectivas. *Einstein* 15 (3): 369-375, 2017.
- Granados-Riveron JT et al. Combined mutation screening of NKX2-5, GATA4 y TBX5 in congenital heart disease: multiple heterozygosity and novel mutations. *Congenit Heart Dis* 7(2):151-159, 2012.
- Hidaka C et al. CAR-dependent and CAR-independent pathways of adenovirus vector-mediated gene transfer and expression in human fibroblasts. *J Clin Invest* 103(4):579-587, 1999.
- Hitt M, Bett AJ, Addison CL, Prevec L, Graham FL. Techniques for human adenovirus vector construction and characterization. *Meth Mol Gen* 7:13-30, 1995.
- Huang JB, Liu YL, Sun Pi, Lu XD, Du M, Fan XM. Molecular mechanisms of congenital heart disease. *Fetal Pediatr Pathol* 29(5):359-372, 2010.
- Huang P et al. El tratamiento combinatorio del infarto agudo de miocardio utilizando células madre y sus exosomas derivados dio como resultado un mejor rendimiento cardíaco. *Stem Cell Res* 10(1):300, 2019.
- Hutson MR, Kirby ML. Model systems for the study of heart development and disease. Cardiac neural crest and conotruncal malformations. *Sem Cell Dev Biol* 18:1001-110, 2007.
- Ilan Y et al. Oral tolerization to adenoviral antigens permits long-term gene expression using recombinant adenoviral vectors. *J Clin Invest* 99(5):1098-1106, 1997.
- Jain KK. Textbook of gene therapy. In: Hogrefe and Huber publishers, Seattle, 1998.
- Jessup M et al. I. Regulación de calcio por administración percutánea de terapia génica en enfermedad cardíaca (CUPID): un ensayo de fase 2 de terapia génica intracoronaria del retículo sarcoplásmico Ca<sup>2+</sup> + -ATPasa en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada. *Circulation* 124 (3): 304-313, 2011.
- Jiang JQ et al. Prevalence and spectrum of GATA5 mutations associated with congenital heart disease. *Int J Cardiol* 165:570-573, 2013.
- Kirk EP et al. Mutations in cardiac T-box factor gene tBX20 are associated with diverse cardiac pathologies, including defects of septation and valvulogenesis and cardiomyopathy. *Am J Hum Genet* 81:280-291, 2007.
- Klein Zigelboim E. Genética de las cardiopatías congénitas. *Rev Per Cardiol*, 1999.
- Kobayashi E et al. Retroviral vectors for homologous recombination provide efficient cloning and expression in mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 444(3):319-324, 2014.
- Kobylinska J et al. Morphological and molecular bases of cardiac development. *Postepy Hig Med Dosw* 67:950-957, 2013.
- Kohn Loncarica AG et al. Gene therapy: medical treatment, eugenics or inheritance's hygiene? *Acta Bioethica* 10(2), 2004.
- Kranias EG, Hajjar RJ. Modulation of cardiac contractility by the phospholamban/SERCA2a regulatome. *Circulation Research* 110(12):1646-1660, 2012.
- Lähteenvuo J, Ylä-Herttua S. Advances and Challenges in Cardiovascular Gene Therapy. *Human Gene* 28(11):1024-1032, 2017.
- Lee CL, Hsieh KS, Chen YL, Shiue YL. Identificación de genes candidatos en las comunicaciones interventriculares congénitas con pérdida de heterocigosis de HSA22q11. *Rev Esp Cardiol* 62:263-272, 2009.

- Lewin MB, Glass IA, Power P. Genotype-phenotype correlation in congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 19: 221-227, 2004.
- Li M et al. A cut above the rest: targeted genome editing technologies in human pluripotent stem cells. *J Biol Chem* 289(8):4594-4599, 2014.
- Lim GB. Gene therapy: Human genome editing in heart disease. *Nat Rev Genet* 18(10):580, 2017.
- Liu X et al. La compleja genética del síndrome del corazón izquierdo hipoplásico. *Nat Genet* 49(7):1152-1159, 2017.
- Lu CX et al. Una nueva mutación HAND2 de pérdida de función responsable de la tetralogía de Fallot. *Int J Mol Med* 37(2):445-451, 2016.
- Marcheco B. Cubas National Medical Genetics Program. *Medic Review* 11(1):11-13, 2009.
- Marín García J. Avances en genética molecular de las cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol* 62(3):242-245, 2009.
- Marín-García J. Cardiología pediátrica en la era de la genómica. *Rev Esp Cardiol* 57:331-346, 2004.
- Marino B, Digilio MC. Congenital heart disease and genetic syndromes: specific correlation between cardiac phenotype and genotype. *Cardiovasc Pathol* 9:303-315, 2000.
- Marvasti tb et al. Células madre CD34<sup>+</sup>: roles prometedores en la reparación y regeneración cardíaca. *Cancer J Cardiol* 35(10):1311-1321, 2019.
- McCulley DJ, Black BL. Vías de transcripción y enfermedad cardíaca congénita. *Curr Top Dev Biol* 100:253-277, 2012.
- Miller AD. Retroviral vector production. *Curr Protoc Hum Genet* 80: Unit 12.5, 2014.
- Moreno García M y col. Genética de las cardiopatías congénitas. *An Esp Pediat* 53:30-39, 2000.
- Morgenthau A, Frishman WH. Orígenes genéticos de la tetralogía de Fallot. *Cardiol Rev*, 2017.
- Müller P et al. Stem Cell Therapy in Heart Diseases - Cell Types, Mechanisms and Improvement Strategies. *Cell Physiol Biochem* 48(6):2607-2655, 2018.
- Murphy NP et al. Advancements in the use of gene therapy for cardiac arrhythmia. *Heart Rhythm* 14(7):1061-1062, 2017.
- Nakajima Y. Mecanismo responsable de la D-transposición de las grandes arterias: ¿es parte del espectro de la isomería derecha? *Congenit Anom* 56(5):196-202, 2016.
- Nasri M et al. Production, purification and titration of a lentivirus-based vector for gene delivery purposes. *Cytotechnology* 66(6):1031-38, 2014.
- Olson EN. Gene regulatory networks in the evolution and development of the heart. *Science* 313:1922-1927, 2006.
- Paquin A, Jaalouk DE, Galipeau J. Retrovector encoding a green fluorescent protein-herpes simplex virus thymidine kinase fusion protein serves as a versatile suicide/reporter for cell and gene therapy applications. *Hum Gene Ther* 12(1):13-23, 2001.
- Parks RJ et al. A helper-dependent adenovirus vector system: removal of helper virus by Cre-mediated excision of the viral packaging signal. *Proc Natl Acad Sci USA* 93(24):13565-70, 1996.
- Parks RJ, Graham FL. A helper-dependent system for adenovirus vector production helps define a lower limit for efficient DNA packaging. *J Virol* 71(4):3293-98, 1997.
- Pennisi E. The human genome. *Science* 291:1177-1180, 2001.
- Pierpont ME, Craig T, Basson D. et al. Genetic basis for congenital heart defects: current knowledge. *Circulation* 115:3015-3038, 2007.
- Prel A, Sensebe L, Pages JC. Influence of untranslated regions on retroviral mRNA transfer and expression. *BMC Biotechnol* 13:35, 2013.
- Qian Y et al. Variaciones genéticas múltiples contribuyeron a la cardiopatía congénita a través de la regulación transcripcional de la familia GATA. *J Transl Med* 15:69, 2017.
- Quesada T, Navarro Ruiz CM. Cardiopatías congénitas hasta la etapa neonatal. Aspectos clínicos y epidemiológicos. *Acta Med Centro* 8: 149-162, 2014.
- Ranson J, Srivastava D. The genetics of cardiac birth defects. *Sem Cell Dev Biol* 18:132-139, 2007.



- Rasekhi M et al. A novel protocol to provide a suitable cardiac model from induced pluripotent stem cells. *Biologicals*, 2017.
- Rodríguez S, Castro M, Brown O, Goya R, Cónsole G. Gene therapy of the treatment of pituitary tumors. *Expert Rev Endocrinol Metab* 4(4):359-370, 2009.
- Roizman B. The function of herpes simplex virus genes: a primer for genetic engineering of novel vectors. *Proc Natl Acad Sci USA* 93(21):11307-12, 1996.
- Sajeesh S et al. Long dsRNA-mediated RNA interference and immunostimulation: a targeted delivery approach using polyethyleneimine based nano-carriers. *Mol Pharm* 11(3):872-884, 2014.
- Santos de Soto J. Temas de actualización en cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas. *Rev Esp Cardiol* 5:77-89, 2008.
- Segura MM, Mangion M, Gaillet B, Garnier A. New developments in lentiviral vector design, production and purification. *Expert Opin Biol Ther* 13(7):987-1011, 2013.
- Sikkil MB et al. Terapia génica SERCA2a en insuficiencia cardíaca: un inótropo positivo antiarrítmico. *Br J Pharmacol* 171 (1): 3-54, 2014.
- Song YH et al. Exosomes derived from embryonic stem cells as potential treatment for cardiovascular diseases. *Adv Exp Med Biol* 998:187-206, 2017.
- Srivastava D. Genetic assembly of the heart: implications for congenital heart disease. *Annu Rev Physiol* 63:451-469, 2001.
- Srivastava D. Genetic regulation of cardiogenesis and congenital heart disease. *Annu Rev Pathol* 1:199-213, 2006.
- Svensson EC et al. A syndrome of tricuspid atresia in mice with a targeted mutation of the gene encoding Fog-2. *Nat Genet* 25:353-356, 2000.
- Tang DC, De Vit M, Johnston SA. Genetic immunization is a simple method for eliciting an immune response. *Nature* 356(6365):152-154, 1992.
- Thomas CE, Ehrhardt A, Kay MA. Progress and problems with the use of viral vectors for gene therapy. *Nat Rev Genet* 4(5):346-358, 2003.
- Thorsson T et al. Desequilibrios cromosómicos en pacientes con defectos cardíacos. *Congenit Heart* 10(3):193-208, 2015.
- Tong YF. Mutations of NKX-2.5 and GATA4 genes in the development of congenital heart disease. *Gene* 588(1):86-94, 2016.
- Tratamiento y curación de la enfermedad: terapia génica y celular. <http://www.scielo.org.pe/img/revistas>, 2009.
- University of Maryland Medical Center. Cardiopatías congénitas. Overview, Baltimore: UMMC, 2012.
- Vaughan CJ, Basson CT. Molecular determinants of atrial and ventricular septal defects and patent ductus arteriosus. *Am J Med Genet* 97:304-309, 2000.
- Velázquez Arellano A: El complejo problema de la relación entre el genotipo y el fenotipo. En Antonio Velázquez A. Lo que somos y el Genoma Humano. Ed. Fondo de Cultura Económica, México DF. p. 105-117, 2004.
- Villagrà F. Cardiopatías congénitas. Herencia. CC.net
- Wang D, Gao G. Terapia génica humana de vanguardia : parte II. Estrategias de terapia génica y aplicaciones clínicas. *Discov Med* 18 (98): 151-61, 2014.
- Wang J et al. HAND1 loss-of-function mutation causes Tetralogy of Fallot. *Pediatr Cardiol* 38(3):547-557, 2017.
- Wang J et al. Investigation of somatic NKX2-5, GATA4 and HAND1 mutations in patients with Tetralogy of Fallot. *Pathology* 43:322-326, 2011.
- Ware SM et al. Identification and functional analysis of ZIC3 mutations in heterotaxy and related congenital heart defects. *Am J Hum Genet* 74:93-105, 2004.

- Wessels MW et al. Factores genéticos en las malformaciones congénitas no sindrómicas del corazón. *Clin Genet* 78(2):103-123, 2010.
- Yamagishi H et al. Combinatorial activities of NKx2.5 and dHAND are essential for cardiac ventricle formation. *Dev Biol* 239:190-203, 2001.
- Yang YQ et al. GATA4 loss-of-function mutations underlie familial tetralogy of Fallot. *Hum Mutat* 34(12):1662-71, 2013.
- Ylä-Herttuala S, Baker AH. Cardiovascular Gene Therapy: Past, present, and future. *Mol Ther* 25(5):1095-1106, 2017.
- Yoshida Y, Yamanaka S. Induced Pluripotent Stem Cells 10 Years Later: For Cardiac Applications. *Circ Res* 120(12):1958-1968, 2017.
- Yu H et al. Stem cell therapy for ischemic heart diseases. *Br Med Bull* 121(1):135-154, 2017.
- Zahn P, Jiang Q, Wang ZG, Li N, Yu H, Ding B. DNA nanostructure-based imaging probes and drug carriers. *Chem Med Chem* 9(9):2013-20, 2014.
- Zhang Y. et al. Características y funciones de los exosomas en la enfermedad cardiovascular. *DNA Cell Biol* 36 (3): 202-211, 2017.
- Zsebo K et al. Efectos a largo plazo de la transferencia del gen AAV1/SERCA2a en pacientes con insuficiencia cardíaca grave: análisis de eventos cardiovasculares recurrentes y mortalidad. *Invest Circulation* 2014; 114 (1): 101-108, 2014.
- Zweier C et al. Human TBx1 missense mutations cause gain of function resulting in the same phenotype as 22q11.2 deletions. *Am J Hum Genet* 80:510-517, 2007.

EPIGENÉTICA DE LAS CARDIOPATÍAS

La **Epigenética** (del griego *epi*: sobre; *genética*) comprende los **factores epigenéticos**, determinados por el ambiente celular y no por la herencia, que regulan procesos que **modifican la actividad del ADN**, sin alterar la secuencia de nucleótidos. El término fue acuñado por Conrad Hal Waddington (1942) al analizar las interacciones entre genes y ambiente.

En la **figura 11.1** se señalan los factores ambientales que modifican el estado epigenético mediante la activación/inactivación de los genes.

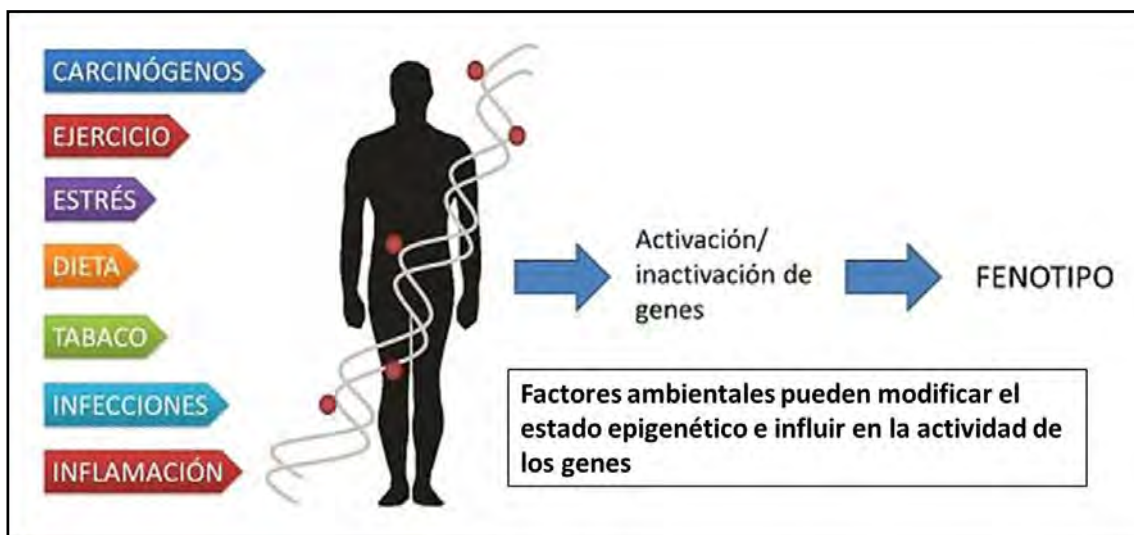


Fig. 11.1 Epigenética: factores ambientales (FEMEXER).

**Genoma:** presenta **regiones codificantes** que determinan la naturaleza química de las proteínas a sintetizar y **regiones reguladoras** que establecen el orden de las bases nitrogenadas. Para ser funcionales las moléculas de ADN deben someterse al **proceso de transcripción** por el que son copiadas físicamente a otra molécula con una naturaleza química similar: el ARN.

**Epigenoma:** está constituido por **señales químicas que regulan la actividad de los genes**. Se creía que los genes eran inamovibles pero la **figura del epigenoma**, cambia esta falsa creencia. Los genes pueden estar desregulados cambiando su **activación o inactivación**. El gen está **encendido o apagado** y esto se produce debido a los grupos químicos que se añaden al gen para activarlo o apagarlo. La epigenética es capaz de explicar que personas con el mismo ADN, como los gemelos, tengan enfermedades distintas. ¿Por qué? Porque tienen **epigenomas distintos**.

En la estructura molecular interna de los cromosomas se distinguen:

- 1. Genes codificadores de proteínas:** únicos depósitos de la herencia.

2. **Genes no codificadores:** cumplen una función destacada ya que las señales químicas unidas al ADN constituyen la cromatina. Se forman cadenas activas de ARN, que alteran el comportamiento de los genes codificadores.

3. **Epigenética de la información:** los mecanismos epigenéticos pueden integrar señales genómicas y ambientales. La epigenética influye sobre el desarrollo, el crecimiento, el envejecimiento y las neoplasias. No se altera la secuencia del ADN, pero cambia su expresión.

La figura 11.2 muestra los mecanismos epigenéticos que determinan:

1. Modificaciones postraduccionales de las histonas: a. Acetilación de histonas. b. Metilación de histonas. c. Fosforilación de histonas.
2. Metilación del ADN.

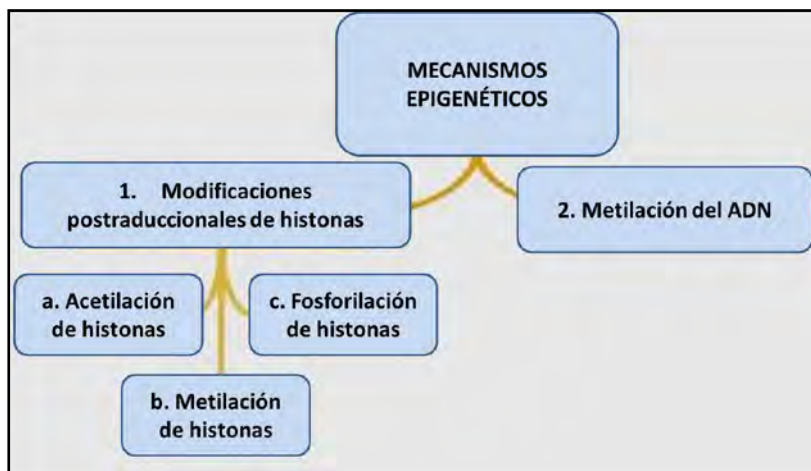


Fig. 11.2 Mecanismos epigenéticos (scielo).

**Mecanismos epigenéticos:** la secuenciación del genoma humano ha sido uno de los logros más relevantes, pero los científicos comienzan a percatarse que conocer la información genética no es suficiente para comprender las diferentes manifestaciones fenotípicas, ya que la manera en que la secuencia de ADN se traduce en un fenotipo determinado no depende solamente del genotipo de la persona, sino de la interacción con diferentes factores ambientales. Se debe esclarecer cómo las células reciben y coordinan las señales del entorno y de otras células del mismo organismo, para controlar los procesos de proliferación, diferenciación, migración celular o apoptosis.

Existen **patrones epigenéticos reversibles, transitorios y circadianos**, controlados por el remodelado de la cromatina, que son sensibles a los factores ambientales. El ADN es una biomolécula en la que se ubican los genes que dan origen al ARN mensajero para la síntesis de proteínas. La expresión génica está influenciada por las **marcas epigenéticas**: metilación del ADN, metilación, acetilación y fosforilación de histonas o por otros mecanismos como los microARNs. Factores estresantes: dieta, estilo de vida o contaminación pueden cambiar el patrón de las marcas epigenéticas, modificando la expresión génica.

**1. Metilación del ADN:** es un *proceso epigenético* que participa en la regulación de la expresión génica de dos maneras, directamente al *impedir la unión de factores de transcripción*, e indirectamente propiciando la *estructura cerrada de la cromatina*.

La *metilación* se da en mayor grado en las islas con alta concentración de Citosina-Guanina (CpG) que forman parte de la región promotora de los genes. Para que la metilación se produzca de forma adecuada necesita de la enzima *metiltransferasa*, encargada de establecer y mantener los patrones de metilación.

La **hipermetilación** se asocia con el **silenciamiento de genes**. Una forma de controlar el grado de metilación es por medio de efectos ambientales. En los mamíferos se ha visto que la metionina, la colina,

el ácido fólico y las piridoxinas provenientes de la dieta, tienen como función el agregado de grupos metilos. Si hay **hipermetilación** en los genes reguladores del ciclo celular que reparan el ADN, se produce una mayor frecuencia de tumores. Si hay **hipometilación** también se presentan enfermedades. Además, estudios recientes han demostrado que la metilación es un mecanismo de defensa contra virus y parásitos que pueden dañar el ADN.

La *metilación del ADN es un marcador epigenético del silenciamiento de genes* que puede ser usada como un marcador diagnóstico y pronóstico de cáncer. Se considera que la metilación es un *proceso unidireccional*. Cuando una secuencia **CpG** adquiere metilación, *esta modificación se hace estable y es heredada como un patrón de metilación clonal*. Por otra parte, la *pérdida de metilación genómica o hipometilación*, se asocia frecuentemente con el proceso neoplásico y es proporcional a la severidad de la enfermedad. Los genomas de las células preneoplásicas, cancerosas y envejecidas comparten cambios importantes en los niveles de metilación.

Se agrega un grupo metilo (M) en la base citosina (C) (Fig. 11.3).

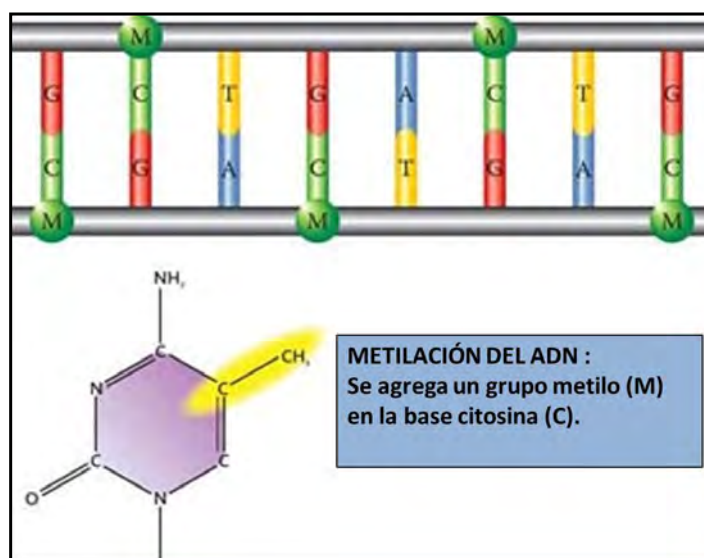


Fig. 11.3 Metilación del ADN (ciber genética).

A. La **hipometilación** de la heterocromatina conduce a una inestabilidad genómica que *incrementa los eventos de recombinación mitótica*. La *hipometilación* se relaciona con B. La **hipermetilación** se produce en genes individuales y en las islas **CpG** de los genes constitutivos y en los genes supresores tumorales. La *hipermetilación* está involucrada con el *silenciamiento de genes*.

El éxito de la mayoría de los métodos depende de la *transformación química de las citosinas no metiladas a uracilos*, por el tratamiento con bisulfuro de sodio, que no afecta las 5-metilcitosinas, y marca el estado metilado o no metilado de los dinucleótidos **CpG**. La tecnología basada en el *análisis del ADN metilado* es considerada una poderosa herramienta para el diagnóstico, terapia y pronóstico de enfermedad.

**Impronta genética:** se manifiesta sólo en organismos superiores. Cuando hablamos de “*imprinting*”, nos referimos a genes que pueden modificar su funcionamiento sin necesidad de un cambio en la secuencia del ADN. Este cambio es la forma de manifestarse que tienen los genes “*imprintados*”, por lo general ligada a su origen parental. Un gen imprintado se manifiesta de una manera cuando su origen es *paterno* y de otra cuando proviene del gameto *materno*.

**2. Modificación de las histonas:** se han podido discernir **mecanismos epigenéticos** en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos que incluyen a las patologías cardiovasculares. Las histonas sufren procesos de *metilación, acetilación, fosforilación, deaminación, isomerización y ubiquitinización*. El **código epigenético** está constituido por un *sistema de moléculas unidas al ADN o a las histonas*. En la Fig. 11.4 se muestran las **histonas octaméricas**.

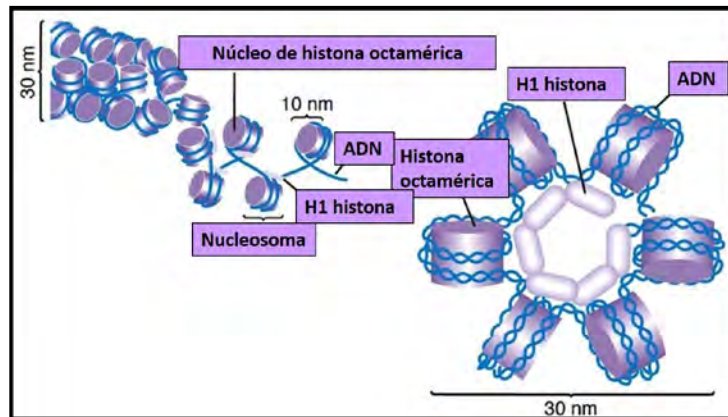


Fig. 11.4 Histonas octaméricas (es.quora.com).

En la **fig. 11.5** se observan los **mecanismos epigenéticos** afectados por anomalías del desarrollo, químicos ambientales, drogas, envejecimiento y dieta. El proceso se detecta en: cáncer, enfermedades autoinmunes, desórdenes mentales y diabetes. La **metilación del ADN activa o reprime genes**. Las colas de las histonas se unen a los **factores epigenéticos** y alteran la activación de los genes.

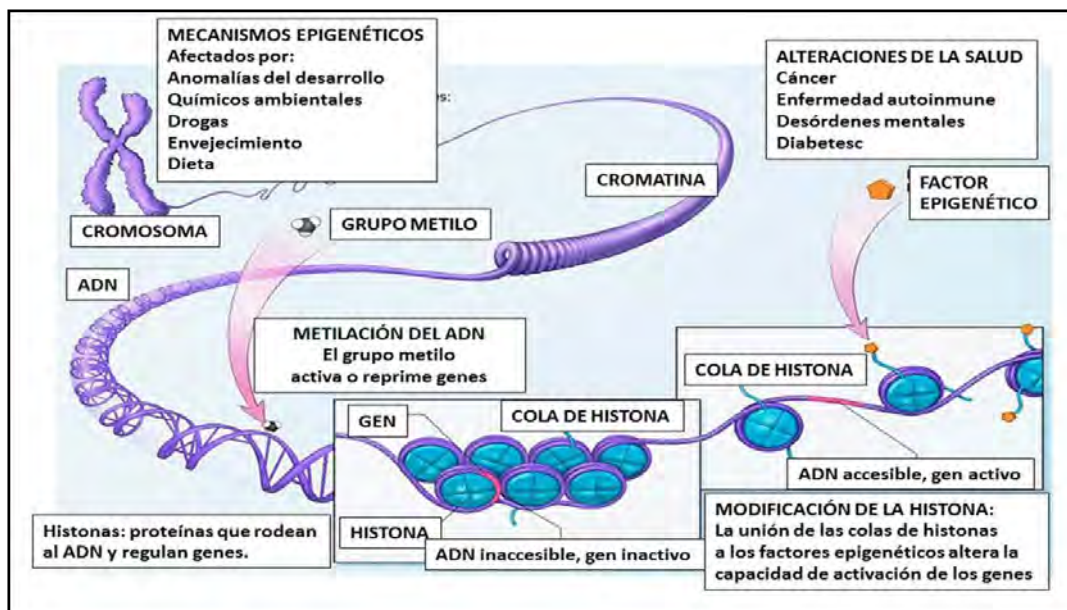


Fig. 11.5 Código de las histonas y metilación del ADN (Empyria).

**a. Metilación de las histonas:** se vincula tanto a *activación* como a *represión transcripcional*. Las colas de las histonas pueden ser metiladas en múltiples residuos de arginina y lisina. La metilación es catalizada por *metiltransferasas*.

**b. Acetilación de las histonas:** esta reacción es catalizada por *acetiltransferasas de histonas (HAT)* y la *desacetilasa de histonas (HDAC)*. Ocurre en los residuos de lisina de las histonas H3 y H4. El sustrato de acetilación es la **acetil-CoA** que confiere a la cromatina una conformación más accesible y más activa en el aspecto transcripcional.

*Acetilación:* activadores: glucosa y etanol; inhibidores: ácido anacárdico de las nueces y curcumina.  
*Desacetilación:* activadores: teofina y dietas hipocalóricas; inhibidores: apio, vitamina E, hiperglucemia.

La acetilación de histonas tiene dos consecuencias biológicas: alteración de la unión histona-ADN y de los factores de transcripción que interactúan con la cromatina. Así, la acetilación posee un efecto

activador de la transcripción; los nucleosomas se empaquetan con menos eficiencia, lo que permite que el ADN sea más accesible a proteínas reguladoras (Fig. 11.6).

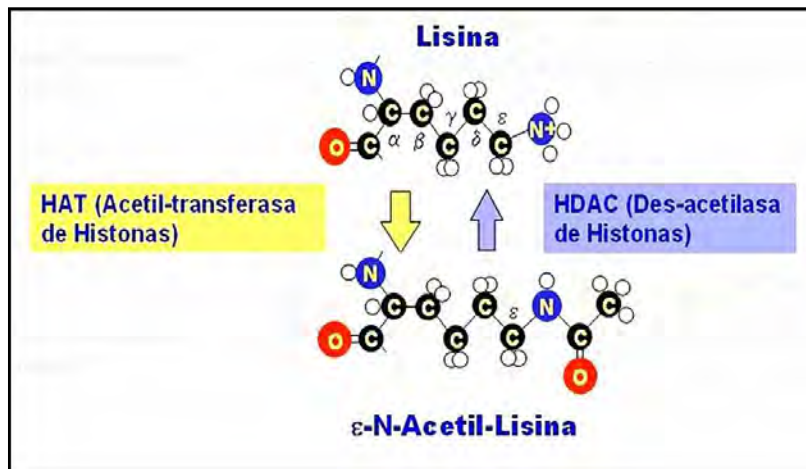


Fig. 11.6 Acetilación de histonas (slideshare).

En la figura 11.7 se muestra la metilación, acetilación y fosforilación de histonas.

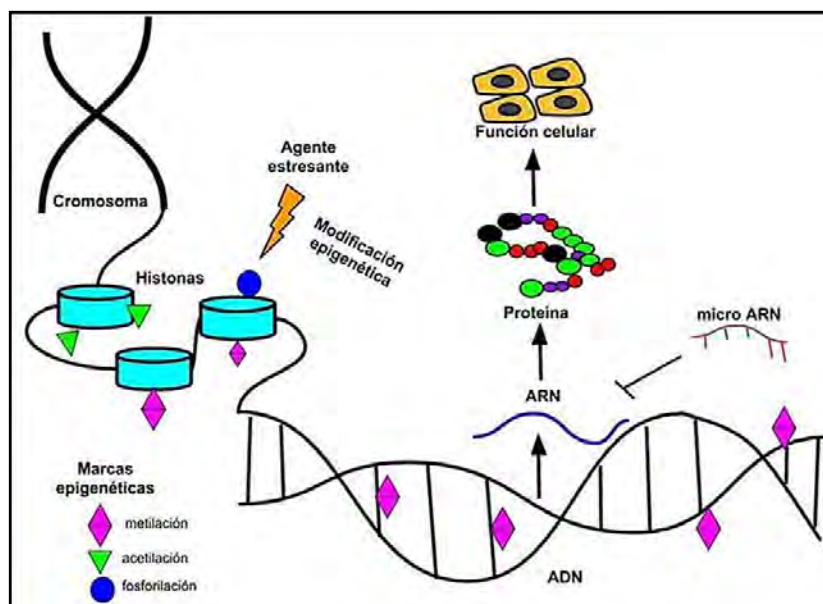


Fig. 11.7 Metilación, acetilación y fosforilación de histonas (UNAM).

**3. Silenciamiento génico mediado por ARN no codificante:** los **microARN** son pequeños ARN (18-25 nucleótidos) endógenos, no codificadores de proteínas, que impiden la expresión de un determinado gen. Esto lo logran bloqueando la traducción (mecanismo antisentido) o mediando la degradación de **ARNm** específicos que tienen una secuencia complementaria al **microARN**. Desde el punto de vista epigenético, no solo tienen la capacidad de regular la expresión génica, sino que también pueden remodelar la cromatina al modificar el patrón de metilación de una secuencia específica, viéndose involucrados en la formación de heterocromatina.

Los **microARN** pueden actuar como supresores de tumores o como oncogenes. Los *mecanismos epigenéticos* están interrelacionados y trabajan a niveles distintos de la organización genética, pero todos dan como resultado un conjunto de modificaciones relevantes de la estructura cromatínica. Así pues, la

modificación de una histona puede llevar a la metilación del ADN; esta, a su vez, contribuye a una mayor compactación del ADN sobre las histonas, y se crea así una cromatina más cerrada. Esta región será menos accesible a la maquinaria de transcripción, por lo que **el gen se silencia** y no se codifica su producto.

Cuando el gen está **apagado, metilado, reprimido, no se transcribirá su información genética**. Es interesante considerar que este proceso puede ser *reversible*, por lo que un gen que se encuentra apagado puede activarse nuevamente.

En la **figura 11.8** se ven los procesos epigenéticos: metilación del ADN, modificación de histonas y ARN no codificantes que actúan sobre la expresión génica.

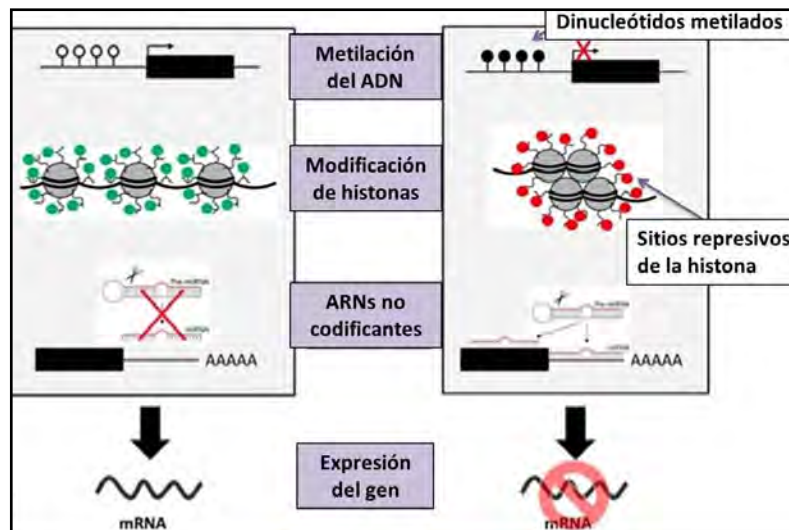


Fig. 11.8 Procesos epigenéticos (UNAM).

### EPIGENÉTICA DE LAS CARDIOPATÍAS:

**1. Miocardiopatía hipertrófica (MCH):** Los factores epigenéticos inducidos por factores ambientales tienen cada día más relevancia en las enfermedades cardiovasculares.

Uno de los componentes moleculares más observados en la hipertrofia cardíaca es la reactivación de los genes fetales causados por diversas patologías (Fig. 11.9).

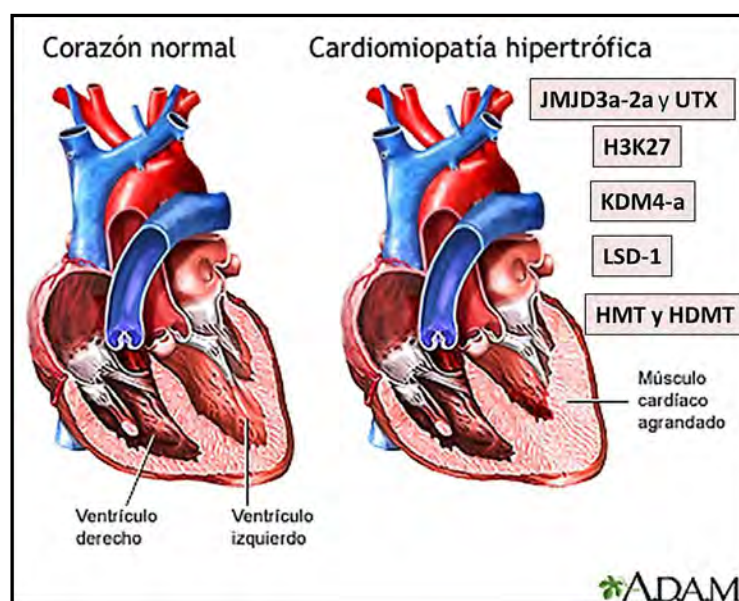


Fig. 11.9 MCH y reguladores epigenéticos (ADAM).



En la *hipertrofia miocárdica* existe una respuesta adaptativa ante los estímulos fisiológicos, como el ejercicio o el embarazo que determinan el aumento del tamaño de los cardiomiocitos, con el fin de que bombeen suficiente sangre para suplir los requerimientos hemodinámicos.

Estudios anatómicos demuestran que el límite superior normal del peso del corazón es alrededor de 450 g para los hombres y 400 g para las mujeres. En ambas condiciones, la relación entre el peso del VI y la estatura no debe exceder 36 g/m<sup>2</sup>, por lo que el punto de corte establecido para esta condición por ecocardiografía es de 50 g/m<sup>2</sup>. Por encima de este límite, es más probable que se trate de una hipertrofia irreversible.

En contraste, existe otra entidad genética conocida como **miocardiopatía hipertrófica (MCH)**, que también se asocia con un aumento del grosor de la pared ventricular izquierda, más allá de la respuesta a cargas anómalas.

Los diferentes *mecanismos epigenéticos* se centran en la modificación de la cromatina, que desencadena una respuesta hipertrofica como adaptación a la sobrecarga.

**Hipertrofia cardíaca:** el corazón es una bomba capaz de suplir los requerimientos hemodinámicos y metabólicos de todo el organismo, llevando oxígeno y nutrientes a todos los tejidos. En respuesta a la sobrecarga, el corazón se adapta entrando en un proceso de *hipertrofia*, con lo que se disminuye el estrés en las paredes ventriculares y logra mantener e incluso aumentar su función de eyección. El crecimiento miocárdico es mediado por un aumento en el tamaño de los cardiomiocitos (hipertrofia) y no en el número de éstos (hiperplasia). Los cardiomiocitos en el periodo posnatal del humano no se dividen y la expresión de los genes propios de la división celular se detienen, es decir todos los genes fetales cardíacos bloquean su expresión.

En la MCH se desarrollan procesos patológicos que obedecen a un aumento en la apoptosis celular, la remodelación cardíaca y la disminución en la función sistólica y diastólica, llevando así a una falla cardíaca. En los humanos, los cardiomiocitos ventriculares sometidos a hipertrofia patológica reactivan los genes que normalmente se expresan en altas concentraciones durante la vida fetal. Este *programa genético fetal* incluye genes como **ANP** y **BNP**, actina alfa esquelética e isoformas fetales de la cadena pesada de miosina. Otros cambios fisiológicos celulares, incluyen: reorganización del sarcómero, alteraciones en la homeostasis de calcio y variables en la contractilidad/relajación asociadas a muerte de los cardiomiocitos con subsecuente fibrosis.

Los *mecanismos moleculares* que intervienen en el desarrollo de la cardiopatía hipertrófica están relacionados con procesos de mecano-transducción y vías de señalización mediados por los receptores acoplados a **proteínas G**, el receptor **Janus Quinasa** que son transductores de señal y activadores de la transcripción (**JAK-STAT**) y las proteínas quinasas activadas por mitógenos (**MAPKs**). Se activa la cascada de señalización que se traduce en un aumento en la síntesis de proteínas, acoplamiento miofibrilar, inducción de la transcripción de genes que generan hipertrofia de cardiomiocitos y angiogénesis. Adicionalmente, la activación de integrinas estimula al cardiomiocito, para que libere **angiotensina-2** y endotelina-1. Las catecolaminas se unen a receptores acoplados a proteínas G, activando la cascada de señalización a través de la **fosfolipasa C** produciendo liberación de calcio intracelular y activando el complejo calcio-calmodulina a través del factor nuclear de células T activadas (**calcineurina-NFAT**) y quinasas dependientes de calmodulina (**CaMK**).

Algunos *factores de crecimiento*, como el IGF-I, el FGF y el VEGF, se unen a receptores con actividad tirosina quinasa intrínseca en sus dominios citoplasmáticos. La fosforilación del receptor, que en el cardiomiocito, está acoplada a fosfoinositol 3 quinasa (**PI3 K**), fosfolipasa C y GTPasas de la familia **RAS**, que actúan como traductores de señales, especialmente en el desarrollo de hipertrofia cardíaca por medio de la vía **IGF-I-PI3-K**, y adicionalmente, activa vías de señalización con el factor de crecimiento vascular 3 (**VEGF 3**). Así pues, la activación de **ERK1/2** en el corazón conduce a hipertrofia cardíaca *in vivo*. Curiosamente esta activación produce una hipertrofia cardíaca concéntrica con función sistólica conservada sin evidencia de fibrosis, lo que sugiere que **ERK1/2** da como resultado una hipertrofia cardíaca compensada. En contraste, la activación de **ERK5** se asocia a hipertrofia concéntrica, excéntrica,

miocardiopatía dilatada y muerte súbita. Estos fenotipos dispares demuestran que la activación de algunos modelos específicos de **MAPK**, puede conducir a diferentes formas de hipertrofia cardíaca.

En la actualidad, se conocen las diferentes modificaciones moleculares y los procesos heredables en el ADN, que son independientes de los cambios en la estructura del ADN y son más bien modificaciones enzimáticas: metilación del ADN, especialmente en la zona del promotor de los genes, modificaciones covalentes de las histonas, remodelación de la cromatina dependiente de ATP y regulación por ARN no codificante.

Muchas de las modificaciones epigenéticas tienen la unidad básica de la cromatina, conocida como nucleosoma, que consiste de 146 pares de bases de ADN envueltos alrededor de un octámero de histonas y se compone de dos copias de cada una de las cuatro histonas del núcleo: **H2A**, **H2B**, **H3** y **H4**. Los residuos de aminoácidos de las histonas, especialmente aquellos en las colas, están sujetos a modificaciones postrascrición: acetilación, metilación, fosforilación y ubiquitinación.

**a. Acetilación:** por histonas acetil-transferasas (**HAT**) hace que se pierda la interacción histona-ADN (relaja la cromatina y activa la transcripción) mientras que la desacetilación por histonas desacetilasas (**HDAC**) aumenta la interacción de histona-ADN (condensando la cromatina y reprimiendo la transcripción).

Las *desacetilasas de histonas clase II* (**HDAC 4**, **HDAC 5**, **HDAC 7**, **HDAC 9**) son expresadas de manera significativa en el corazón, de ahí que responden a la señalización molecular limitando el crecimiento de los cardiomiocitos y la hipertrofia.

Las **HDAC II** reprimen la transcripción de genes mediante la interacción con el factor potenciador de miocitos 2 (**MEF2**), así que se cree que parte de su función represiva se relaciona con mantener la región del promotor en un estado deacetilado.

**b. Metilación:** de las histonas que tiene un papel relevante en la regulación de la expresión génica y forma parte del sistema de memoria epigenética que regula el destino celular y la especificidad funcional.

Metilación vs. desmetilación de histonas: se creía que la metilación de la lisina, era estática y que sólo podría ser modificada al ser reemplazada por una nueva histona. De hecho la di-metilación y tri-metilación de las histonas son características de la heterocromatina, donde la actividad de expresión de genes se encuentra anulada. Sin embargo, estos residuos diferencialmente metilados, sirven como sitio de acoplamiento para proteínas efectoras y modificadoras de la cromatina y afecta el plegamiento de orden superior, lo que conduce a diversas a la represión o activación transcripcional y a la reparación del ADN dependiendo del residuo de lisina metilado.

De esta forma la metilación de las *colas de las histonas*, es un proceso dinámico regulado por dos clases de enzimas: las histonas metiltransferasas (**HMT**) y las histonas desmetilasas (**HDMT**). Estas enzimas pueden generar activación o represión de la transcripción dependiendo del residuo de aminoácido metilado, especialmente lisina o arginina, y del grado de metilación.

Además, la desmetilasa específica de lisina 1 (**LSD-1**) y la familia de proteínas del dominio JMJC han cambiado el panorama de la epigenética. En forma reciente se ha observado que la desmetilasa de histonas **JMJD-2a/KDM-4a** tiene un papel importante en la fisiología del corazón. El aumento de la función de **JMJD-2a** incrementa la hipertrofia cardíaca en respuesta a la presión por la exposición a sobrecarga, mediado por la desmetilación de los residuos de la histona 3-lisina 9 (**H3K9**) y la activación de genes como el péptido natriurético auricular (**ANP**) y ventricular o de tipo B (**BNP**).

Epigenética de las desmetilasas: en la *cardiogénesis* se registran cinco etapas: crecimiento cardíaco (E7.75), formación lineal de tubo cardíaco (E8.0), formación de las cámaras cardíacas (E9.5), maduración y separación de las mismas (E12.5) para finalmente dar formación a las válvulas a partir de E12 hasta el nacimiento.

Dentro de este proceso se conocen dos poblaciones de células progenitoras cardíacas: en el *primer campo cardíaco* y una región más medial que forma el *segundo campo cardíaco*.

*Primer campo cardíaco:* da lugar al tubo cardíaco inicial que está destinado a convertirse en el miocardio del VI.

*Segundo campo cardíaco:* sus células permanecen indiferenciadas hasta que se unen con el tubo cardíaco para formar el VD y el tracto de salida. Este proceso es controlado por las células de la cresta neural para formar posteriormente cojines endocárdicos en el tracto de salida. Este desarrollo está mediado por un grupo de **factores transcripcionales: Mesp1, Isl1, Nkx2.5, Mef2c, Tbx1, Gata4, Foxa2/c1/c2/h1 y Hand2** y **factores de crecimiento: FGF8/10, Wnt3a/5a/11, Bmp2/4/7, Shh**. Mutaciones en la expresión normal de estos factores durante el desarrollo del corazón han demostrado que constituyen la presencia de cardiopatías congénitas.

Las histonas poseen proteínas que le confieren su carga positiva, por lo que atraen ADN el cual posee una carga negativa; por tanto, una vez acetiladas, el grupo acetil neutraliza las cargas positivas y fuerza a la histona para que pierda el agarre con el ADN haciéndolo más disponible.

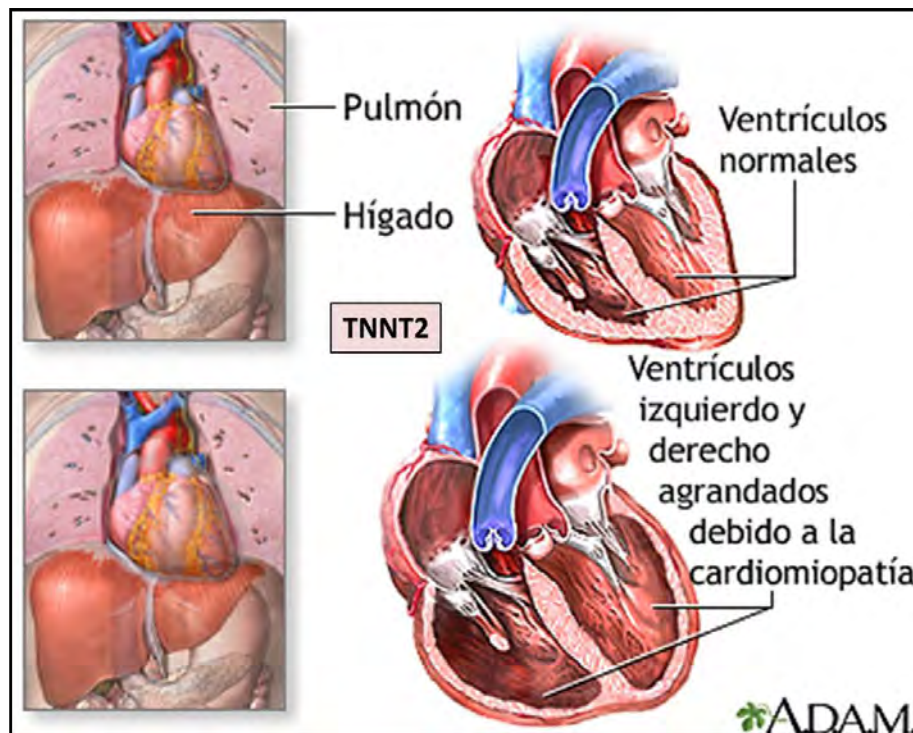
Los genes fetales como  $\beta$ MHC que normalmente se expresan en el corazón embrionario y fetal, son reactivados en los cardiomiocitos adultos mientras que las isoformas adultas como  $\alpha$ MHC son reprimidas.

La amplia gama de modificaciones epigenéticas de la cromatina ofrece un punto de integración para la multitud de señales que inciden sobre los cardiomiocitos, permitiendo la estabilización, modulación y expresión de genes de acuerdo con estímulos específicos.

Las alteraciones en los procesos de metilación y desmetilación de las histonas, pueden conducir a enfermedades cardiovasculares de alto impacto en adultos, como lo es la hipertrofia cardíaca. Algunos estudios manifiestan el papel de las desmetilasas de las histonas en el proceso de diferenciación de cardiomiocito. Es así como **JMJD3a** y **UTX**, que tienen la capacidad de desmetilar la histona 3 en los residuos de lisina 27 (**H3K27**), tienen un papel relevante en la diferenciación de la célula cardíaca.

Se han desarrollado células cardíacas con mayor expresión y ausencia de la expresión del gen de **JMJD2a/KDM4A**. Se observó que las células que tenían inhibición completa de **JMJD2A** presentaron menor respuesta hipertrofica ante el efecto de sobrecarga. Por otro lado, cuando hubo sobreexpresión se presentó una respuesta hipertrofica cardíaca exagerada.

**2. Miocardiopatía dilatada (MCD):** enfermedad del músculo cardíaco caracterizada por la dilatación de los ventrículos, lo que altera la capacidad del corazón para bombear la sangre de forma eficiente y puede derivar en hipertensión, fallo cardíaco o muerte súbita (**Fig. 11.10**).



**Fig. 11.10** MCD y regulador epigenético (ADAM).

Aunque la MCD puede producirse como consecuencia de factores no genéticos, como infecciones que comprometan el miocardio, el consumo excesivo de alcohol o la exposición a algunos metales pesados, más de un 40% de los casos son debidos a mutaciones en genes relacionados con la estructura y función de las células cardíacas, entre los que se encuentra el gen **TNNT2**, que codifica para una proteína de la unidad estructural muscular del corazón, la troponina T de tipo 2.

Se ha revelado cómo ciertas mutaciones en **TNNT2** alteran la función de los cardiomiocitos, interviniendo en la regulación de la ruta de señalización  $\beta$  adrenérgica, ruta molecular que participa en diversas funciones cardíacas. Para ello, los investigadores utilizaron un modelo basado en células madre pluripotentes inducidas obtenidas de pacientes con mutaciones en **TNNT2**.

El estudio identificó la relación entre **TNNT2** y la **ruta de señalización  $\beta$  adrenérgica**. Ante la activación química de esta ruta, las células sanas se contraían mucho más rápido e intensamente, pero en las células de los pacientes el aumento era significativamente menor. Esta incorrecta respuesta celular a la ruta  $\beta$  adrenérgica se debe en parte a que, en las células derivadas de los pacientes están aumentados los niveles de dos proteínas fosfodiesterasas, encargadas de degradar moléculas mensajeras necesarias para el correcto funcionamiento de la ruta  $\beta$  adrenérgica.

¿Y a qué se debe el aumento? Una fracción de proteína **TNNT2** se encuentra localizada en el núcleo de los cardiomiocitos, donde interacciona con proteínas nucleares que actúan como modificadores epigenéticos de las histonas, y por tanto pueden regular la expresión de ciertos genes. Se observó que las mutaciones en la secuencia de **TNNT2** señalizan su transporte al núcleo. Se produce aumento de **TNNT2** nuclear, lo que modifica la pauta de interacciones con las otras proteínas nucleares y contribuye a alterar la regulación epigenética de los genes de la ruta de señalización  $\beta$  adrenérgica. Así, los **mecanismos epigenéticos** en los que participa **TNNT2** contribuyen al aumento de los niveles de las dos proteínas fosfodiesterasas necesarias para la ruta  $\beta$  adrenérgica. El bloqueo específico de las fosfodiesterasas hizo que las células con mutaciones en **TNNT2** respondieran a la activación de la ruta  $\beta$  adrenérgica de forma más eficiente, casi como las células normales, lo que plantea importantes aplicaciones clínicas para recuperar la funcionalidad de las células cardíacas de los pacientes.

3. **Aterosclerosis** (Fig. 11.11) en el proceso se han detectado factores genéticos y epigenéticos.

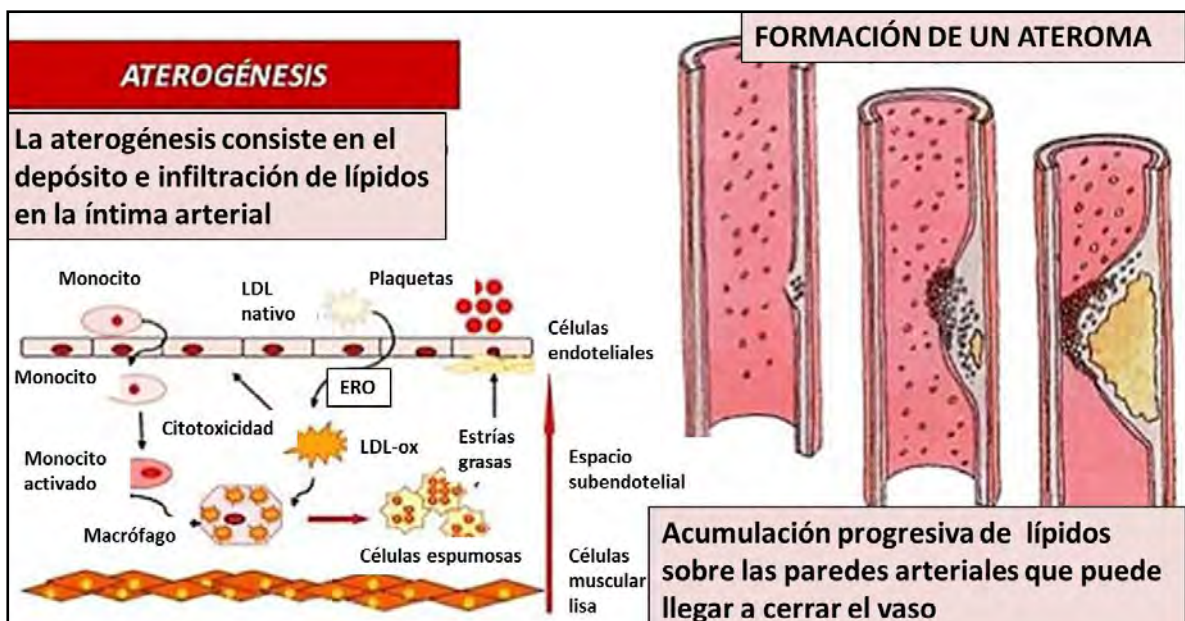


Fig. 11.11 Aterogénesis (slideshare).

### Epigenética de la aterogénesis:

- El ADN de la pared vascular aterosclerótica está hipermetilado.
- El ateroma disminuye de tamaño por inhibición de las metiltransferasas.
- La dieta modifica el epigenoma y la expresión génica.
- La información es alelo-dependiente, por lo que existe conexión genética-epigenética.

**MicroARN (miARN) y arteriosclerosis:** son una clase de ARN no codificante de pequeño tamaño (20-25 nucleótidos) que participan en la regulación génica. En los últimos años, los miARN han emergido como un mecanismo epigenético clave en el desarrollo y en la funcionalidad del sistema cardiovascular. Son potenciales biomarcadores de enfermedad.

Durante su biogénesis, los **miARN** siguen un proceso de varios pasos que incluye: transcripción, maduración nuclear, exportación al citoplasma y posterior procesamiento. Los **miARN** actúan a nivel postranscripcional mediante la degradación del ARNm o la inhibición de la traducción y en ambos casos disminuyen la expresión del gen sobre cuyo ARNm hacen diana. Se estima que los **miARN** tienen la capacidad de regular la expresión de aproximadamente el 60% de los genes humanos.

Los **miARN** se expresan en cardiomiocitos, fibroblastos, células endoteliales y células vasculares musculares lisas y regulan el remodelado y la fibrosis cardíaca, la apoptosis, la inflamación, la proliferación, la angiogénesis y el metabolismo.

Diferentes estudios demostraron que la sobreexpresión o la represión de miARN específicos en modelos *in vitro* e *in vivo* incluyendo, entre otros, **miR-1**, **miR-126**, **miR-133a** o **miR-208a** es un mecanismo clave en la patología cardiovascular.

El estudio de los **miR** ha permitido relacionar los mecanismos básicos implicados en el desarrollo de arteriosclerosis. Se demostró que los **miR** funcionan como controladores clave de la expresión génica, y, por lo tanto, de la funcionalidad, de los diferentes tipos celulares implicados en la arteriosclerosis: células endoteliales, leiomiocitos vasculares, monocitos y macrófagos. Además, se han implicado procesos tales como la inflamación, el metabolismo cardíaco y lipoproteico, la biosíntesis y captación de colesterol, el remodelaje cardíaco, la disfunción endotelial, la angiogénesis o la diferenciación, migración y proliferación celular.

Los **miR-133a** y **miR-324** reprimen la expresión de diferentes genes implicados en el flujo de colesterol, de manera que tanto la inhibición de **miR-133a**, como el déficit del gen en ratones aumentan los niveles de colesterol HDL, atenúan la progresión de arteriosclerosis e inducen su regresión.

Se describió que la sobreexpresión hepática de **miR-30c** produce una reducción importante del colesterol plasmático, mejorando así la progresión de arteriosclerosis. Además, se describieron los efectos de miR sobre el endotelio vascular. Así se ha demostrado que la administración de **miR-126** en ratones reduce el tamaño de la placa arteriosclerótica mediante el descenso del contenido en macrófagos.

Los **miR-31**, **miR-17-3p** y **miR-21** regulan en células endoteliales los niveles de **VCAM1**, **ICAM-1** y **E-selectina**. Por otra parte, **miR-21** y **miR-143/145** regulan tanto la diferenciación como la proliferación de los leiomiocitos, procesos clave en el desarrollo de arteriosclerosis, células actuando sobre **tropomiosina 1** o **PPAR** y sobre **KLF4**, **ELK-1** o Krüppel-like factor (**Fig. 11.12**).

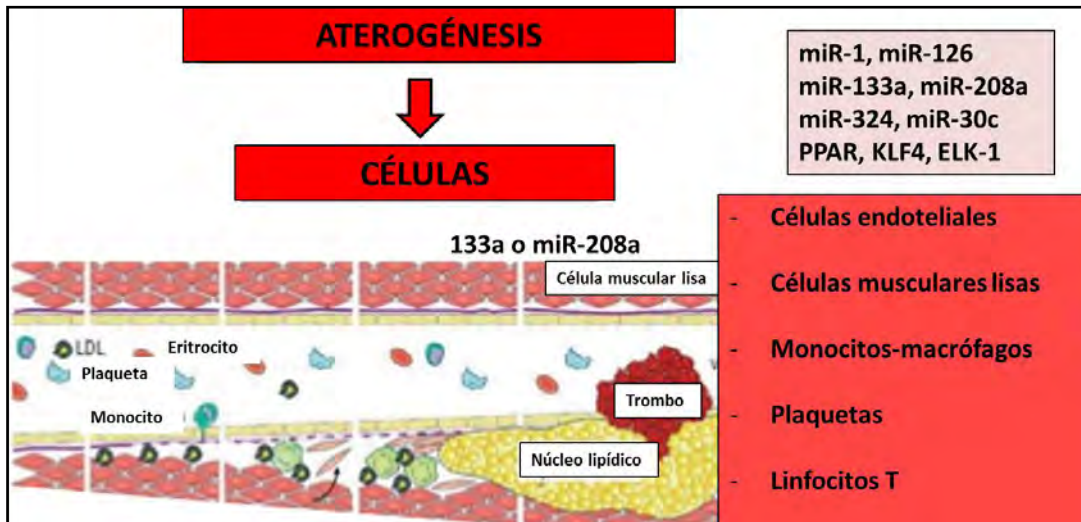


Fig. 11.12 Aterogénesis y reguladores epigenéticos (slideshare).

4. **Enfermedad coronaria (Fig. 11.13):** En el desarrollo de las enfermedades cardiovasculares complejas intervienen tanto factores ambientales, como factores genéticos.

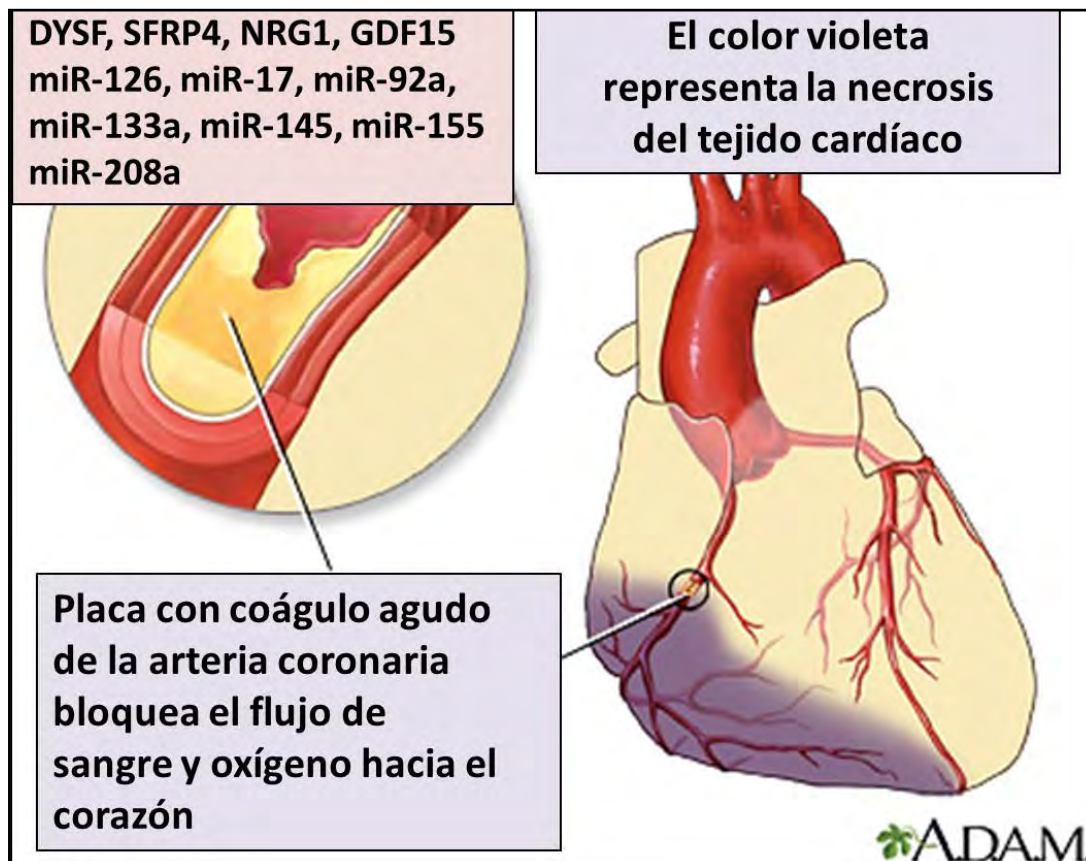


Fig. 11.13 Infarto de miocardio y reguladores epigenéticos (ADAM).

Las modificaciones epigenéticas constituyen un puente entre ambos, de modo que los agentes externos como la edad, el tabaco, o la obesidad pueden iniciar procesos que lleven a cambios en el epigenoma que influyan en la regulación de la expresión génica.

Se estudió el *patrón de metilación del ADN* en muestras de sangre de pacientes con infarto de miocardio y se hallaron diferencias en la metilación en los genes: **DYSE, SFRP4, NRG1, GDF15**. Hay asociación con **miR-126, miR-17, miR-92a, miR-133a, miR-145, miR-155 y miR-208a** circulantes.

Estos registros apuntan a un posible papel de las modificaciones epigenéticas en la patogénesis del infarto de miocardio.

**5. Insuficiencia cardíaca (IC) (Fig. 11.14):** es una enfermedad de alto impacto, por lo que se ha hecho necesario el desarrollo de nuevas estrategias y métodos para manejarla.

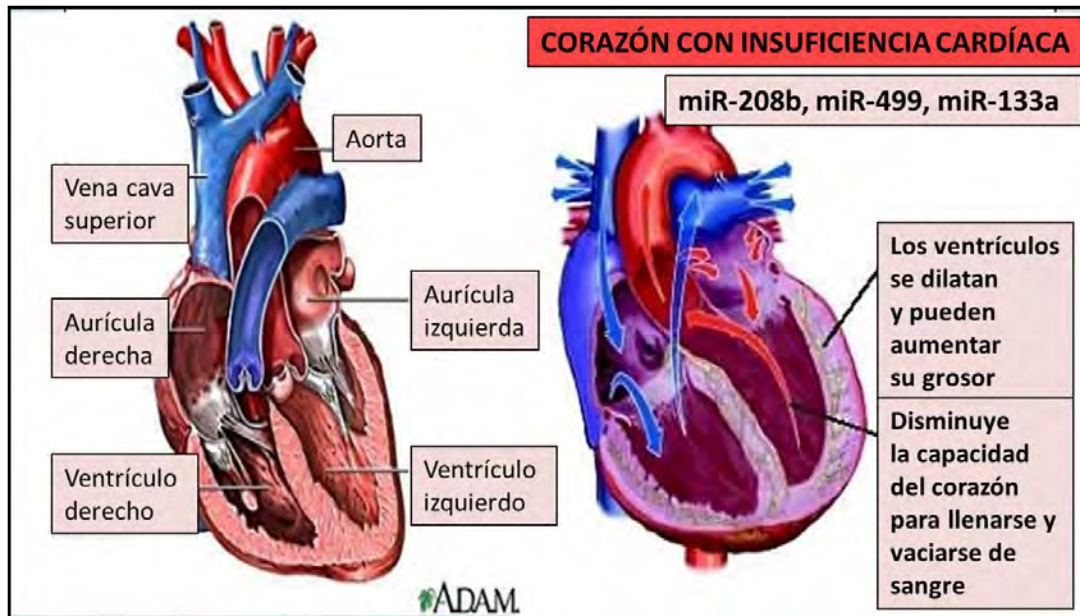


Fig. 11.13 Insuficiencia cardíaca y reguladores epigenéticos (ADAM).

Los **microARN**: son ARN no codificantes que regulan la expresión génica y que aparecen como una importante opción en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de esta patología. Los **miARN** se procesan para formar un miARN maduro que puede inhibir la expresión génica. Los **miARN** se secretan o liberan en fluidos corporales como la sangre, donde son transportados en microvesículas, exosomas y lipoproteínas de alta densidad.

**Perfide miARN en el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca: miR-208b, miR-499 y miR-133a**, que son liberados casi exclusivamente en condiciones de daño cardíaco.

**Estrategias basadas en miARN para el manejo de la IC:** ha cobrado gran interés ya que pueden ser usados como biomarcadores que brindan información valiosa sobre el estado cardíaco. También aparecen como promisorias herramientas en la terapia de la enfermedad por su capacidad de inducir cambios celulares sin alterar la secuencia genética y los resultados positivos en ensayos celulares y modelos murinos, que muestran la modulación positiva o negativa de miARN clave puede prevenir o revertir la remodelación cardíaca tisular y subcelular.

## Referencias

- Angarica VE, Del Sol A. Bioinformatics Tools for Genome-Wide Epigenetic Research. Adv Exp Med Biol 978:489-512, 2017.

- Barry SB, Davidson SM, Townsend PA. Molecular regulation of cardiac hypertrophy. *Int J Biochem Cell Biol* 40:2023-2039, 2008.
- Berry JM et al. Histone deacetylase inhibition in the treatment of heart disease. *Expert Opin Drug Saf* 7: 53-67, 2008.
- Bondue A et al. Mesp1 acts as a master regulator of multipotent cardiovascular progenitor specification. *Cell Stem Cell* 3:69-84, 2008.
- Chen R, Kang R, Fan XG, Tang D. Release and activity of histone in diseases. *Cell Death Dis* 5:e1370, 2014.
- Cheng X. Structural and functional coordination of DNA and histone methylation. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 6, 2014.
- Du J et al. Inhibitory crosstalk between ERK and AMPK in the growth and proliferation of cardiac fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 368:402-407, 2008.
- Duquesnes N et al. The EGF receptor activates ERK but not JNK Ras-dependently in basal conditions but ERK and JNK activation pathways are predominantly Ras-independent during cardiomyocyte stretch. *Int J Biochem Cell Biol* 41:1173-1181, 2009.
- Fujita J et al. Regulación genética y epigenética de la diferenciación cardíaca de las células madre pluripotentes humanas. *Células madre* 37(8):992-1002, 2019.
- Ghosh AK et al. La epigenética en la fibrogenesis cardíaca reactiva y reparadora: la promesa de la terapia epigenética. *J Cell Physiol* 232 (8): 1941-1956, 2017.
- Hohl M et al. HDAC4 controls histone methylation in response to elevated cardiac load. *J Clin Invest* 123:1359-1370, 2013.
- Kokura K, Fang J. In vitro histone demethylase assays. *Methods Mol Biol* 523:249-261, 2009.
- Lan Y, Evans T. Regulación epigenética del desarrollo cardíaco y la enfermedad a través de la metilación del ADN. *J Life Sci (Westlake Village)* 1(2):1-10, 2019.
- Li F et al. Rapid transition of cardiac myocytes from hyperplasia to hypertrophy during postnatal development. *J Mol Cell Cardiol* 28: 1737-1746, 1996.
- Li Y et al. La rotación de histonas independiente de la replicación subraya la homeostasis epigenética en el corazón adulto. *Circ Res* 125(2):198-208, 2019.
- Lorenz K et al. A new type of ERK1/2 autophosphorylation causes cardiac hypertrophy. *Nat Med* 15: 75-83, 2009.
- Lorenz K et al. Cardiac hypertrophy: targeting Raf/MEK/ERK1/2-signaling. *Int J Biochem Cell Biol* 41:2351-2355, 2009.
- Low FM, Gluckman PD, Hanson MA. Developmental plasticity and epigenetic mechanisms underpinning metabolic and cardiovascular diseases. *Epigenomics* 3:279-294, 2011.
- Moore-Morris T et al. Role of Epigenetics in Cardiac Development and Congenital Diseases. *Physiol Rev* 1, 98(4):2453-2475, 2018.
- Nakou ES et al. Healthy aging and myocardium: A complicated process with various effects in cardiac structure and physiology. *Int J Cardiol* 209:167-175, 2016.
- Prasher D et al. The Impact of Epigenetics on Cardiovascular Disease. *Biochem Cell Biol* doi: 10.1139/bcb-2019-0045, 2019.
- Preissl S et al. Deciphering the Epigenetic Code of Cardiac Myocyte Transcription. *Circ Res* 117(5):413-23, 2015.
- Preissl S et al. Descifrando el código epigenético de la transcripción de los miocitos cardíacos. *Circ Res* 117 (5): 413-23, 2015.
- Shi YG, Tsukada Y. The discovery of histone demethylases. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 5, 2013.
- Shiau C et al. Reconstitution of nucleosome demethylation and catalytic properties of a Jumonji histone demethylase. *Chem Biol* 20: 494-499, 2013.
- Stenzig J et al. DNA methylation in an engineered heart tissue model of cardiac hypertrophy: common signatures and effects of DNA methylation inhibitors. *Basic Res Cardiol* 11:9, 2016.



- Sui W et al. Comparative analyses of histone H3K9 trimethylations in the heart and spleen of normal humans. *Genet Mol Res* 13:1697-1706, 2014.
- Suzuki T et al. Identification of the KDM2/7 histone lysine demethylase subfamily inhibitor and its antiproliferative activity. *J Med Chem* 56:7222-7231, 2013.
- Tabish AM et al. Asociación de metilación de ADN intrónico y alteraciones de hidroximetilación en la etiología epigenética de la miocardiopatía dilatada. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 317(1):H168-H180, 2019.
- Takahashi N et al. Hypertrophic responses to cardiotrophin-1 are not mediated by STAT3, but via a MEK5-ERK5 pathway in cultured cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 38:185-192, 2005.
- Tian T, Liu Y, Zhou X, Song L. Progress in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy: a mini-review. *Gerontology* 59: 199-205, 2013.
- Tingare A et al. Epigenetics in the heart: the role of histone modifications in cardiac remodeling. *Biochem Soc Trans* 41:789-796, 2013.
- Weng X et al. A crosstalk between chromatin remodeling and histone H3K4 methyltransferase complexes in endothelial cells regulates angiotensin II-induced cardiac hypertrophy. *J Mol Cell Cardiol* 82: 48-58, 2015.
- Zhang QJ, Z.P. Liu ZP. Histone methylations in heart development, congenital and adult heart diseases. *Epigenomics* 7:321-330, 2015.

**II. ENFERMEDADES RESPIRATORIAS:  
ASPECTOS MOLECULARES, GENÉTICOS  
Y EPIGENÉTICOS**

El **esbozo o divertículo respiratorio** (fig. 12.1) se desarrolla como una evaginación ventral del intestino primitivo, en el límite caudal de la faringe primitiva durante la cuarta semana. El epitelio de revestimiento interno de la laringe, la tráquea, los bronquios y los pulmones tiene un *origen endodérmico*, mientras que los componentes cartilaginoso, muscular y conectivo de la tráquea y los pulmones derivan del *mesodermo esplácnico* circundante.

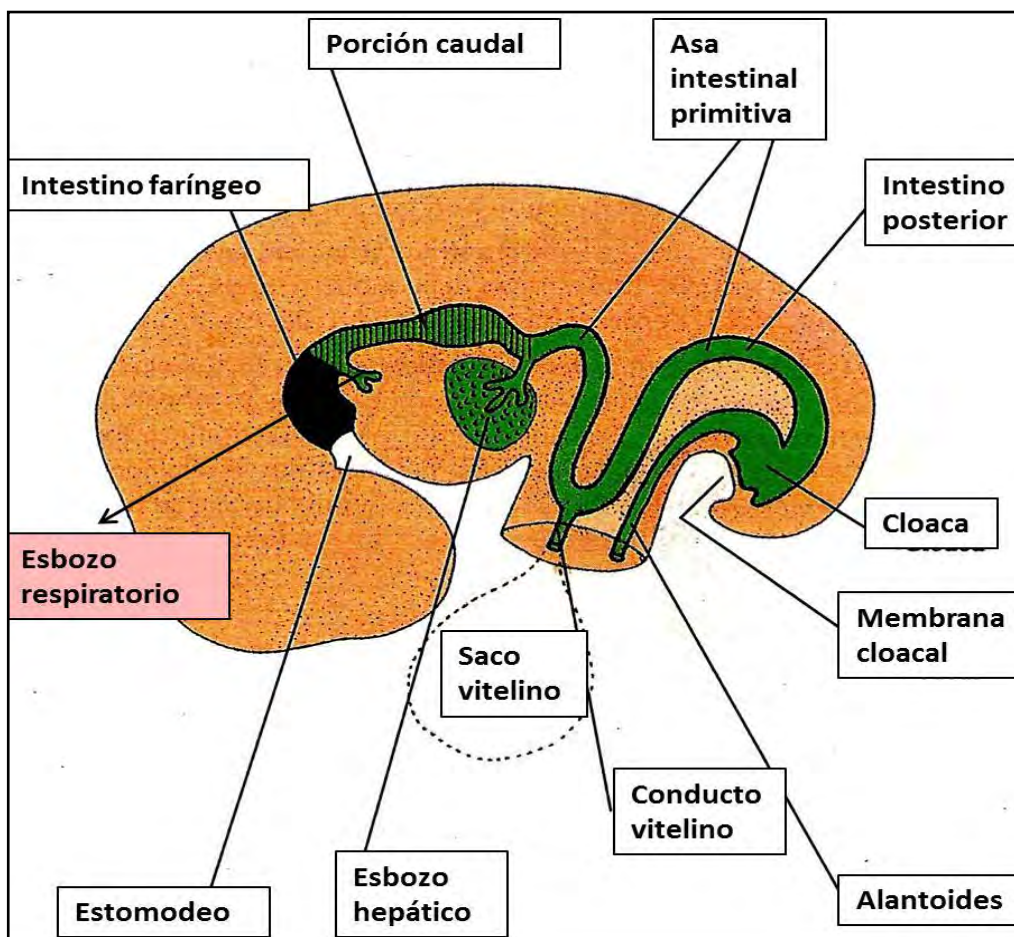


Fig. 12.1 Esbozo respiratorio (embrión de 33 días aprox.) (Gómez Dumm CLA. Embriología Humana).

El *esbozo respiratorio* comunica ampliamente con el intestino, pero cuando crece hacia la región caudal, queda separado del mismo por el *tabique traqueo-esofágico*. (fig. 12.2).

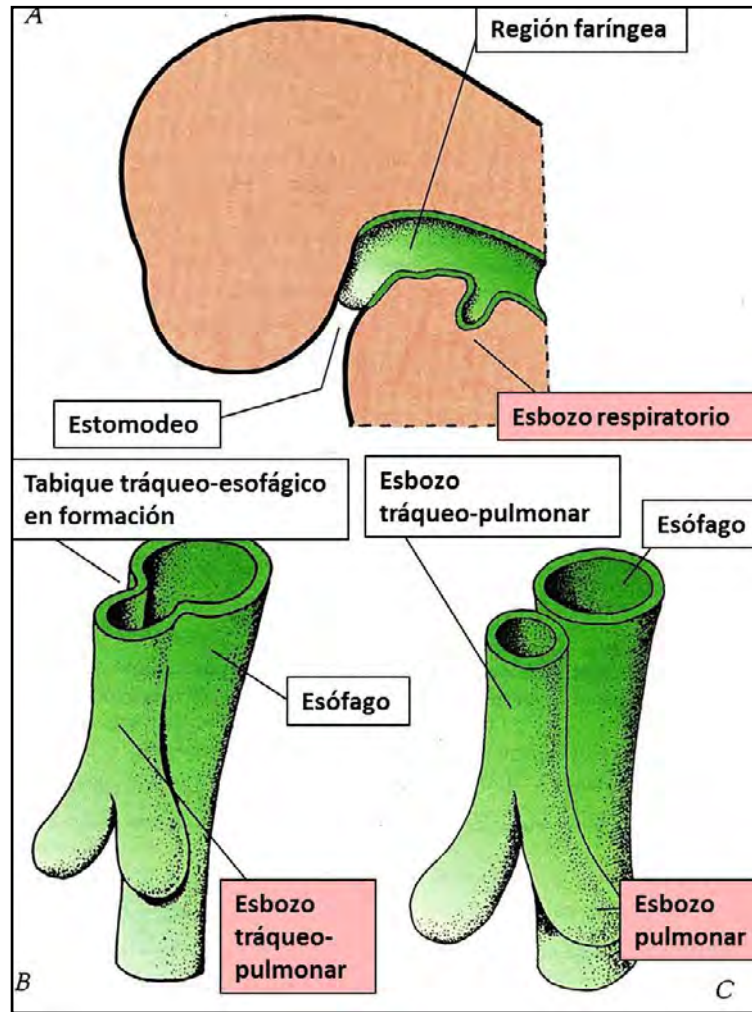


Fig. 12.2 Formación del esbozo tráqueo-pulmonar (Gómez Dumm CLA. Embriología Humana).

De este modo el intestino anterior queda dividido en una porción dorsal: *el esófago* y otra ventral: *la tráquea y los esbozos pulmonares* (Fig. 12.3).

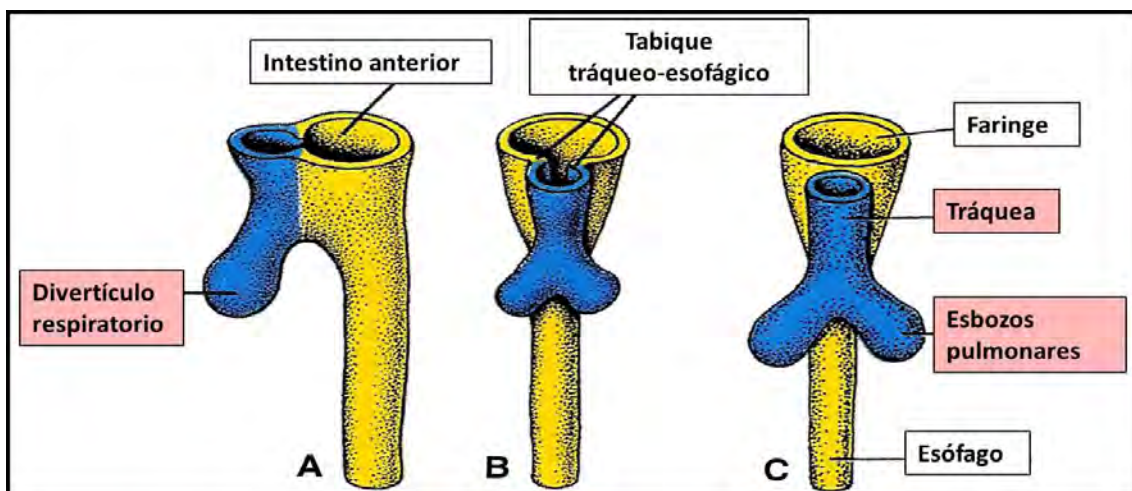


Fig. 12.3 Maduración del esbozo respiratorio (Langman-Sadler).

### Patrones de expresión génica en el desarrollo pulmonar:

El desarrollo del aparato respiratorio responde a un patrón de expresión génica. Su localización en el intestino anterior la determina el factor de transcripción **Nkx-2.1**.

El conjunto de genes, llamados **Hox-a 3-5**, **Hox-b 3-6**, están involucrados en la especificación regional del aparato respiratorio. Estos patrones hacen que el mesodermo sea capaz de promover y mantener la formación de los brotes.

En los sitios de ramificación bronquial se induce proliferación epitelial y depósito de **colágenos I, III y V**, **fibronectina** y **proteoglicanos**.

Se producen ciclos de proliferación epitelial apical que alternan con el depósito de moléculas de moléculas de la matriz extracelular

### Moléculas que contribuyen a la morfogénesis pulmonar:

**A. Factor de crecimiento fibroblástico-10 (FGF-10):** es producido por el mesodermo espláncnico y está involucrado en el surgimiento inicial de los brotes endodérmicos del pulmón en desarrollo. Responde al ácido retinoico y **Tbx-4/5** del mesénquima.

La familia FGF contiene 22 moléculas estructurales. Los **FGF 1, 2, 7, 9, 10 y 18** están relacionados con el desarrollo pulmonar y se unen a receptores transmembrana dependientes de ligandos con dominio tirosina quinasa (**FGF-Rs**).

El **FGF-10** media en las interacciones de pulmón: se ubica en mesénquima y su receptor: **FGFR-2** se halla en las células epiteliales e induce uniones epiteliales por quimioatracción. En ausencia de **FGF-10** no se forma la yema pulmonar primaria.

El ácido retinoico (**AR**) controla la actividad del **TGFβ** que regula el **FGF-10**, afectando la inducción de la yema pulmonar inicial (**Fig. 12.4**).

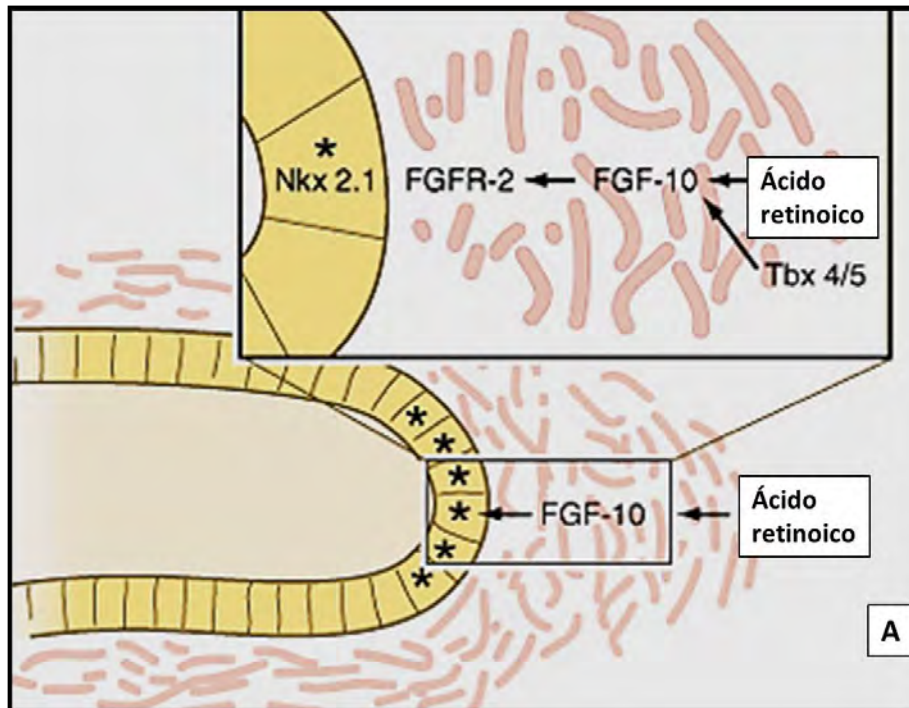


Fig. 12.4 Ácido retinoico y Tbx 4/5, FGF-10, FGFR-2- Nkx-2.1 (Carlson BM).

**B. Factor de crecimiento transformante β1 (TGF-β1):** inhibe la producción de **FGF-10** y facilita la síntesis de moléculas de **fibronectina**, **colágenos I, III y V**.

**C. Sonic Hedgehog (Shh):** es expresado en el epitelio pulmonar y su receptor primario es el **Patched-1 (Ptc)** que se encuentra en las células mesenquimáticas (inducción epitelio-mesénquima). Inhibe al **FGF-10** y regula la morfogénesis bronquial.

D. **Proteína morfogenética ósea 4 (BMP-4):** inhibe la proliferación de las células epiteliales apicales (Fig. 12.5).

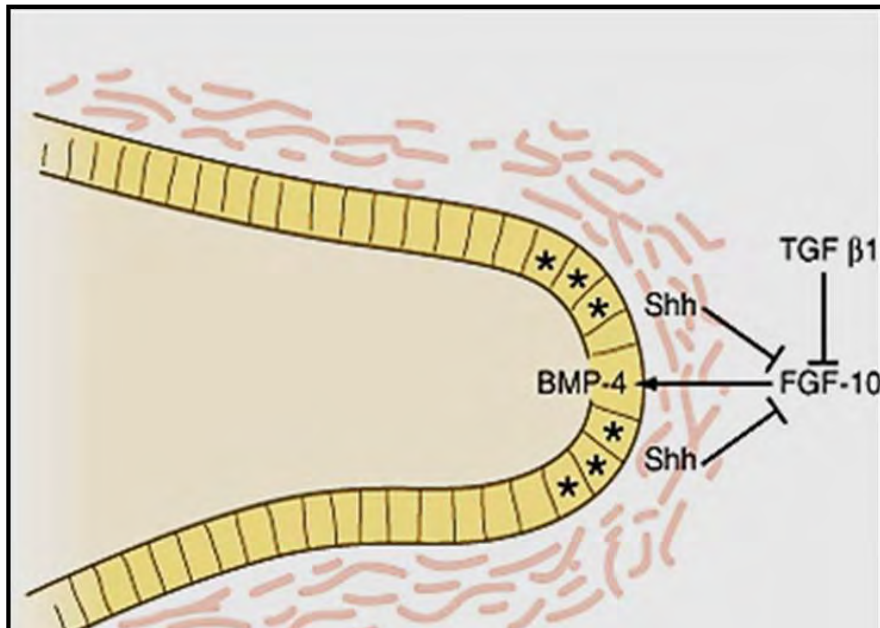


Fig. 12.5 TGFβ1, FGF-10, Shh, BMP-4 (Carlson BM).

E. **Síndecán:** proteoglicano que mantiene la estabilidad de las láminas epiteliales

F. **Tenascina:** interactúa a lo largo de conductos ya formados, pero no en las regiones saculares terminales de las vías aéreas.

G. **Epimorfia:** proteína del mesénquima importante en la formación tardía de los tubos epiteliales. Establece polaridad en las células epiteliales. Los conductos epiteliales se desorganizan y no forman luces si la epimorfia es bloqueada por anticuerpos específicos (Fig. 12.6).

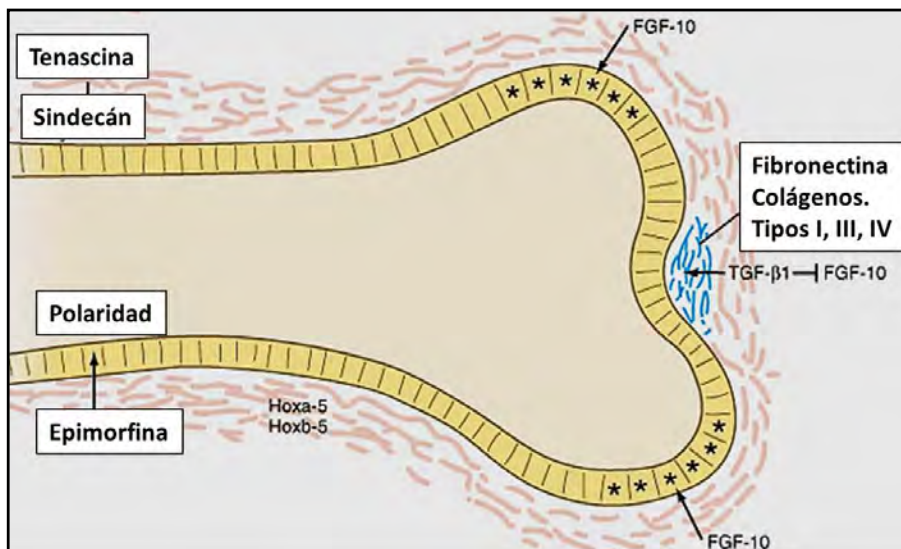


Fig. 12.6 Mesénquima: fibronectina, colágenos I, II, IV, tenascina, síndecán, epimorfia (Carlson BM).

**Fox-f1:** se expresa en linajes celulares mesenquimatosos y es necesario para el desarrollo de los órganos respiratorios, cardiovasculares y gastrointestinales. La eliminación de **Fox-f1** inhibe la proliferación del mesénquima y retrasa la ramificación de la morfogénesis pulmonar. La deficiencia de **Fox-f1** interrumpe la formación de la yema pulmonar.

La *asimetría y lateralidad pulmonar* izquierda-derecha depende de: **FGF  $\beta$** , miembros de la superfamilia **Left 1, Left 2, y nodal**. La lateralidad izquierda-derecha está regulada por la expresión **dineína** mediante el factor nuclear de hepatocitos-4.

#### **Compromiso y diferenciación de los linajes celulares pulmonares:**

Para formar una gran interfaz difusible capaz de conducir gases respiratorios hacia y desde la circulación, el pulmón debe experimentar extensa proliferación celular, morfogénesis ramificada y formación de sáculos alveolares, para generar un área de superficie suficiente. Las células deben diferenciarse en al menos 40 linajes celulares diferentes. Actúan factores transcripcionales específicos (**Nkx-2.1, GATA, Pou, hélix-loop-helix**), vías de señalización mediadas por el receptor del factor de crecimiento, componentes de la matriz extracelular y vías de señalización de la integrina.

El mesénquima pulmonar sirve como inductor de la morfogénesis pulmonar secretando *factores de crecimiento*. El receptor del factor de crecimiento estimula la morfogénesis pulmonar, mientras que los receptores afines, como el factor de crecimiento transformante- $\beta$ , son inhibitorios. La matriz extracelular también juega un papel clave al determinar la morfogénesis de la ramificación. Los cambios en la transición de un fenotipo de células epiteliales alveolares inactivas a proliferativas, incluyen vías de señalización del factor de crecimiento de péptidos autocrinos y elementos reguladores del ciclo celular. Las células epiteliales alveolares tipo 2 serían capaces de transdiferenciación reversible.

**Laringe:** en un embrión de 5 semanas, se observa en la región faríngea el desarrollo de los arcos branquiales, los surcos branquiales y las bolsas faríngeas. Los *componentes cartilagosos* del cuarto y sexto arco branquial fusionados originan los cartílagos *tiroides, cricoides y aritenoides* de la laringe. El mesénquima proveniente de dichos arcos laríngeos prolifera y modifica la conformación del orificio laríngeo, quedando una hendidura. El *epitelio laríngeo* es de *origen endodérmico* y prolifera ocluyendo temporariamente su luz; luego se vacuoliza y se recanaliza formando un par de cavidades laterales denominadas *ventrículos laríngeos*. Estos espacios están limitados por tejido que se diferencia en las *cuerdas vocales falsas y verdaderas*.

**Tráquea, bronquios y pulmones:** el *divertículo respiratorio* se alarga antes de que aparezcan los *brotos bronquiales* en su extremo distal. La parte recta del divertículo respiratorio constituye el primordio de la *tráquea*. A partir de la sexta semana, los brotes bronquiales se convierten en los *bronquios primarios o principales* que originan brotes adicionales: tres a la derecha y dos a la izquierda. Estos brotes se convierten en los *bronquios secundarios o troncales* y presagian la formación de los tres lóbulos del pulmón derecho y los dos lóbulos del izquierdo. En la octava semana cada brote bronquial secundario sufre una serie de ramificaciones dicotómicas (23 generaciones) que darán origen a: *bronquios terciarios o segmentarios, bronquíolos respiratorios, sacos alveolares y alvéolos*. La morfogénesis del pulmón continúa después del nacimiento, y la estabilización del patrón morfológico de los pulmones tiene lugar hacia los ocho años de edad. Hay 17 generaciones al sexto mes y seis más en la vida extrauterina.

En la **figura 12.7** se observa la división dicotómica en las semanas 6 y 8:

- 28 días: se forman las yemas bronquiales.
- 35 días: aparecen los bronquios secundarios derecho e izquierdo.
- 42 días: se produce la ramificación bronquial.
- 56 días: quedan conformados los lóbulos: superior, medio e inferior derechos y los lóbulos superior y medio izquierdos.

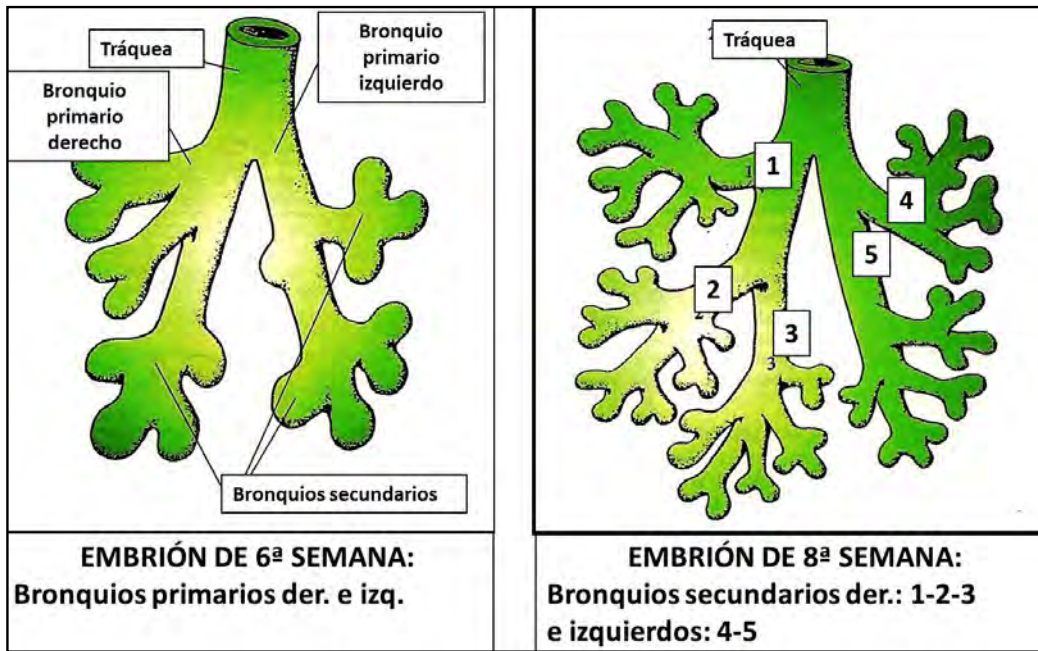


Fig. 12.7 Embrión de 6 y 8 semanas (Gómez Dumm CLA. Embriología Humana).

Los *esbozos pulmonares* proliferantes ocupan espacios denominados *canales pericardio-peritoneales* que se encuentran a ambos lados del intestino y son separados de la cavidad peritoneal/pericárdica por los *pliegues pleuroperitoneal* y *pleuropericárdico*, quedando así formadas las *cavidades pleurales primitivas*. El mesodermo que recubre la parte externa de los pulmones se convierte en la *pleura visceral*, mientras que aquél que recubre el interior de la pared del cuerpo se convierte en la *pleura parietal*, quedando un espacio entre ambas denominado *cavidad pleural* (Fig. 12.8).

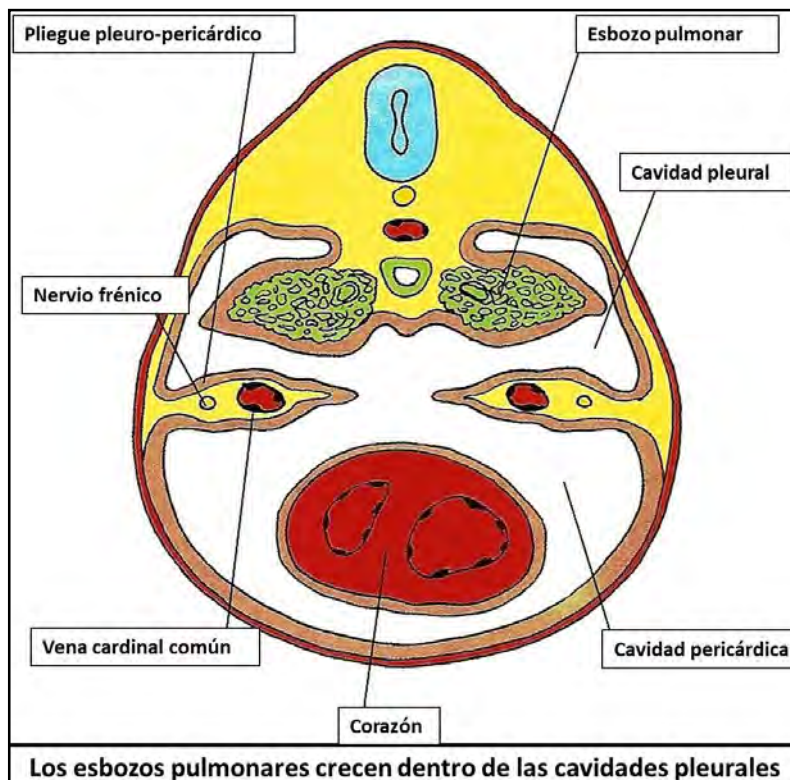


Fig. 12.8 Esbozos pulmonares dentro de las cavidades pleurales (Gómez Dumm CLA).



1. **Período embrionario (4-7 sem.):** se forman el *tubo tráqueo-esofágico*, los *esbozos pulmonares* y los *bronquios mayores*.

2. **Período pseudoglandular (8-16 sem):** aspecto glandular. Aparecen las *ramas bronquiales* que llegan hasta los *bronquiolos terminales*. Hay *vasculogénesis* y *neurogénesis* (Fig. 12.9).

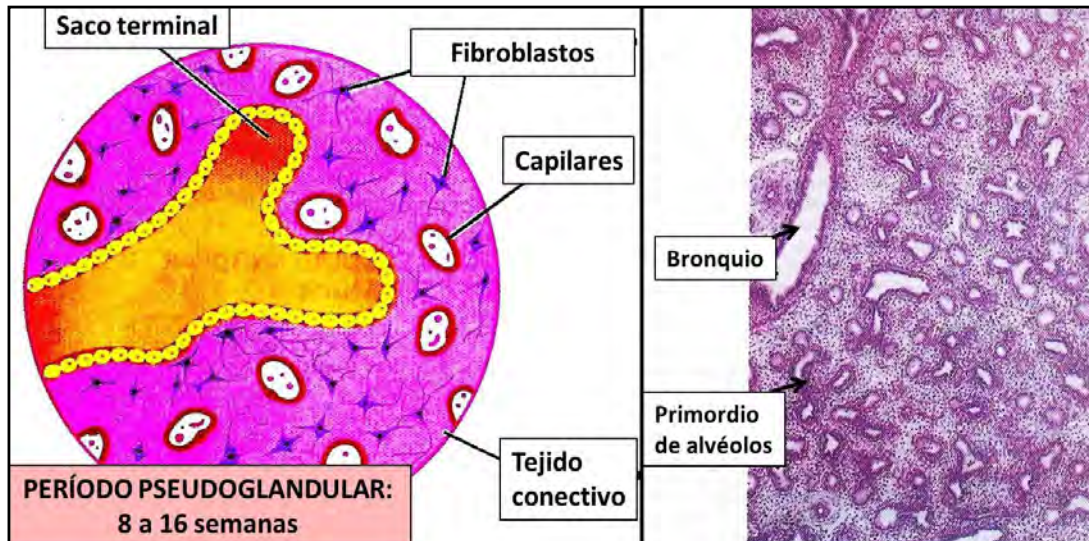


Fig. 12.9 Período pseudoglandular (Moore-Persaud).

3. **Período canalicular (17 a 26 semanas):** se constituye el lecho vascular, los *bronquiolos respiratorios* y los *conductos alveolares* (Fig. 12.10).

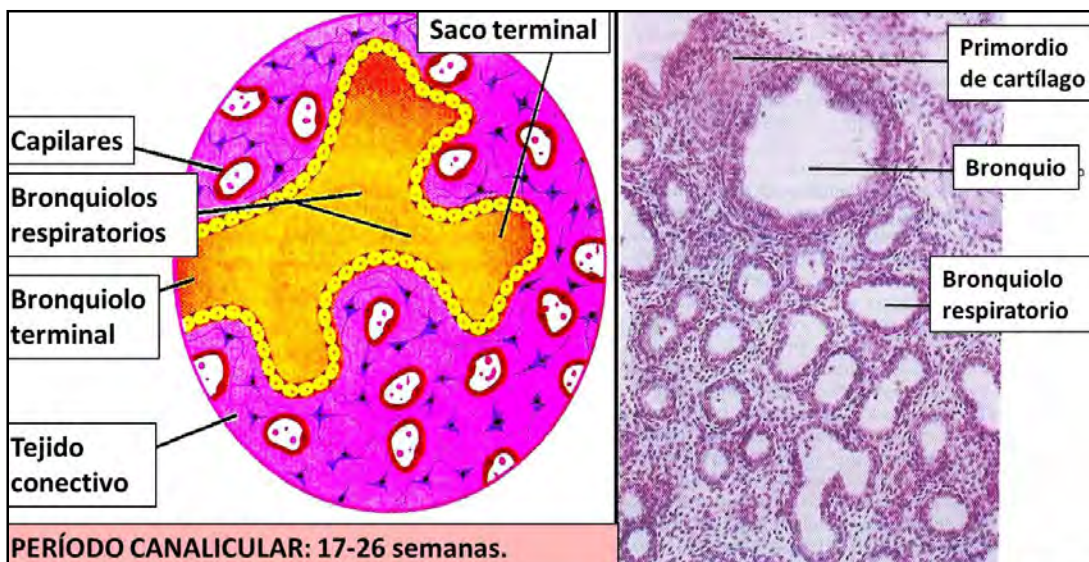


Fig. 12.10 Período canalicular (Moore-Persaud).

4. **Período sacular (27-38 semanas):** se produce la dilatación de los espacios aéreos: *sacos terminales* y la diferenciación del epitelio respiratorio: se forman los *neumocitos tipo I* que constituirán la *barrera hematogaseosa* y los *neumocitos tipo II* que comienzan a secretar *surfactante*. Esta sustancia, rica en fosfolípidos, tiene la capacidad de reducir la tensión superficial facilitando la expansión de los alvéolos. Su ausencia provoca colapso alveolar o *atelectasia* (Fig. 12.11).

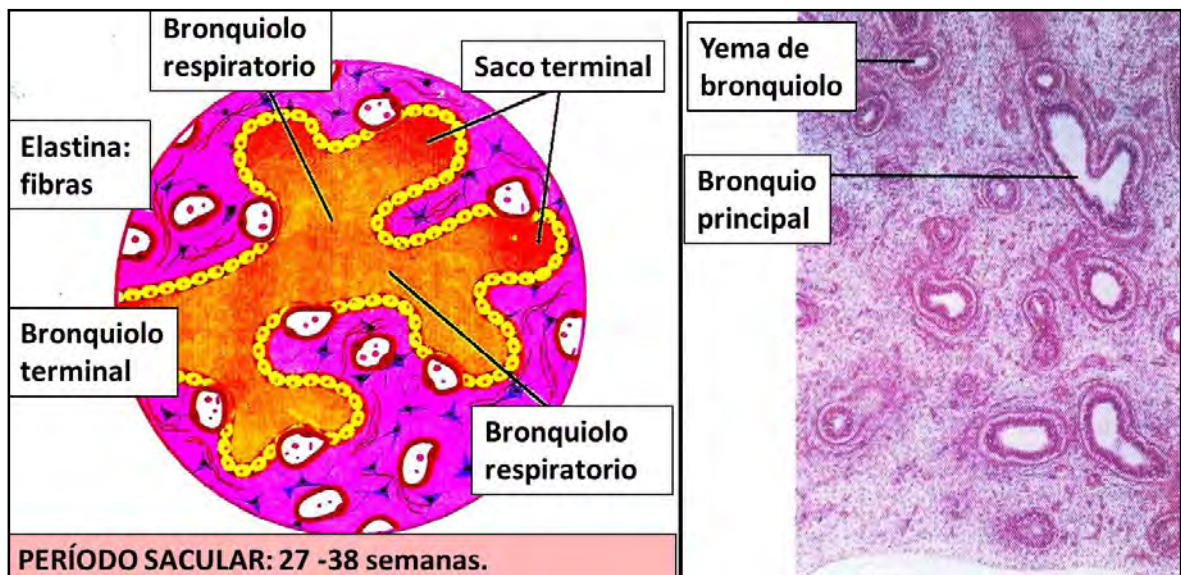


Fig. 12.11 Período sacular (Moore-Persaud).

5. **Período alveolar (39 semanas a 8 años):** Se completa la formación de alvéolos y su vascularización. Hay aumento de la secreción de *surfactante* (Fig. 12.12).

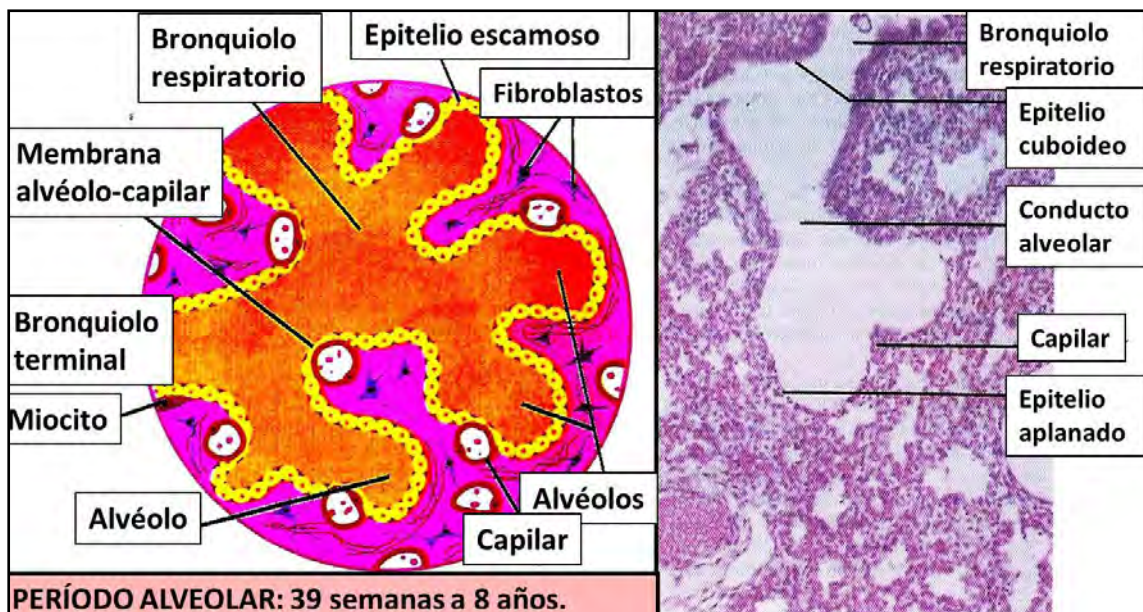


Fig. 12.12 Período alveolar (Moore-Persaud).

En la **Figura 12.13** se observan los períodos con sus *tipos celulares*.

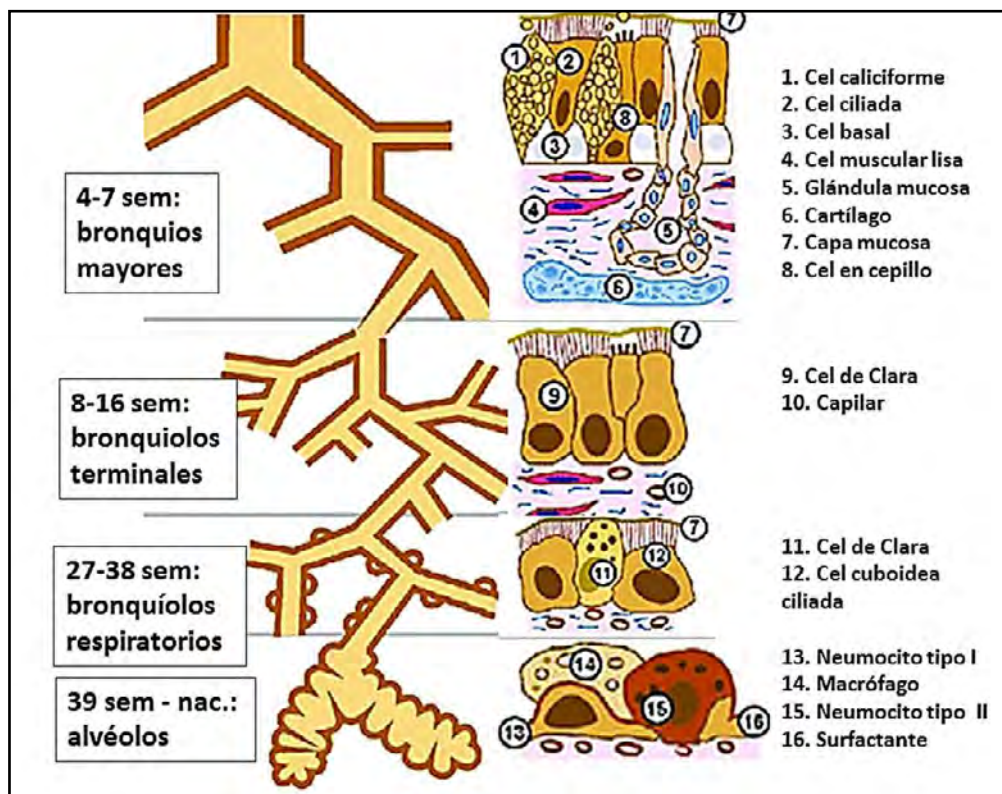


Fig. 12.13 Periodos con sus tipos celulares (Neumología-pediátrica).

**Período posnatal:** en el momento del nacimiento, el pulmón está aún lejos de su maduración total.

Se estima que sólo el 90% de los 300 millones de alvéolos del pulmón humano, están en condiciones de realizar los mecanismos respiratorios adecuados. El 10% restante se forma durante los 8 años siguientes de vida post-natal, por un proceso de aparición continua de nuevos alvéolos.

0 a 3 años: aumenta el número de alvéolos y 3 a 8 años: aumenta el tamaño alveolar.

En el **cuadro 12.1** se resume maduración en el desarrollo pulmonar:

CUADRO 12.1 PERÍODOS	EVENTOS	FECHADO
<b>EMBRIONARIO</b>	Tubo tráqueo-esofágico. Esbozos pulmonares. Bronquios mayores	4-7 semanas
<b>PSEUDOGLANDULAR</b>	Ramas bronquiales → bronquiolos terminales. Vasculogénesis-neurogénesis	8-16 semanas
<b>CANALICULAR</b>	Lecho vascular. Bronquiolos respiratorios. Conductos alveolares.	17-26 semanas
<b>SACULAR</b>	Dilatación de espacios aéreos: sacos terminales. Epitelio respiratorio: neumocitos I y II.	27-38 semanas
<b>ALVEOLAR</b>	Alvéolos con neumocitos I delgados. Surfactante. Vascularización alveolar	39 semanas a nacimiento
<b>POSNATAL</b>	0 a 3 años: aumenta el número de alvéolos 3 a 8 años: aumenta el tamaño alveolar	Nacimiento hasta 8 años

Embriología molecular: en la figura 12.14 se observan los factores de transcripción del *período pseudoglandular* - *doglandular*.

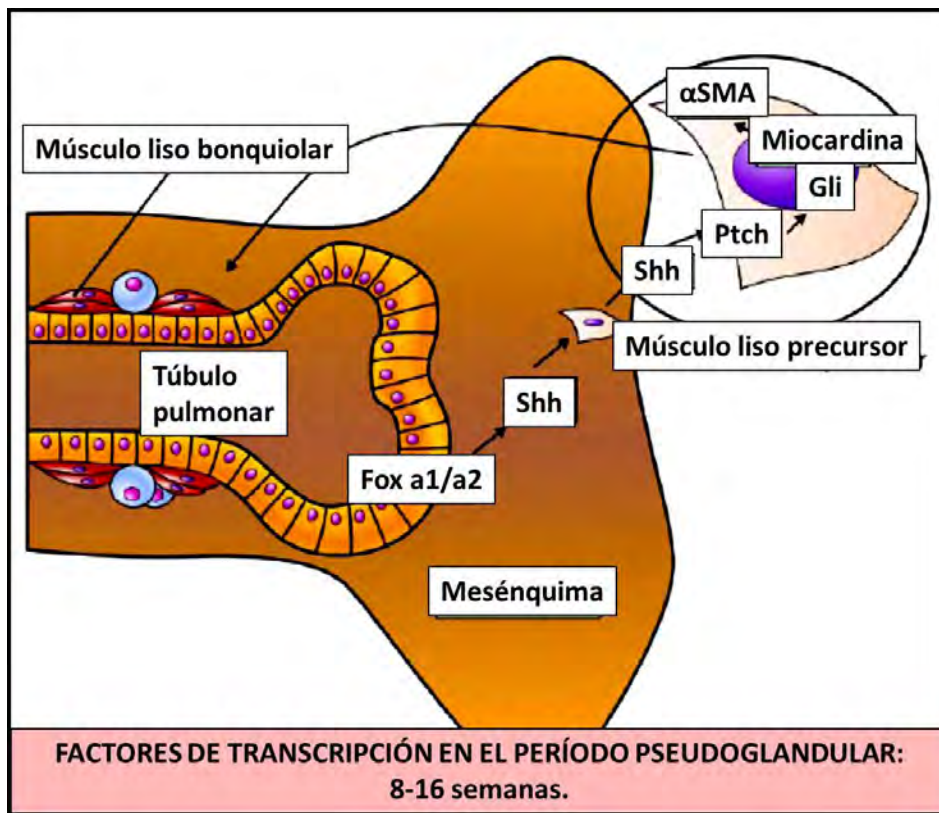


Fig. 12.14 Período pseudoglandular: factores de transcripción (web).

En la figura 12.15 se registran los factores de transcripción del *período canalicular*.

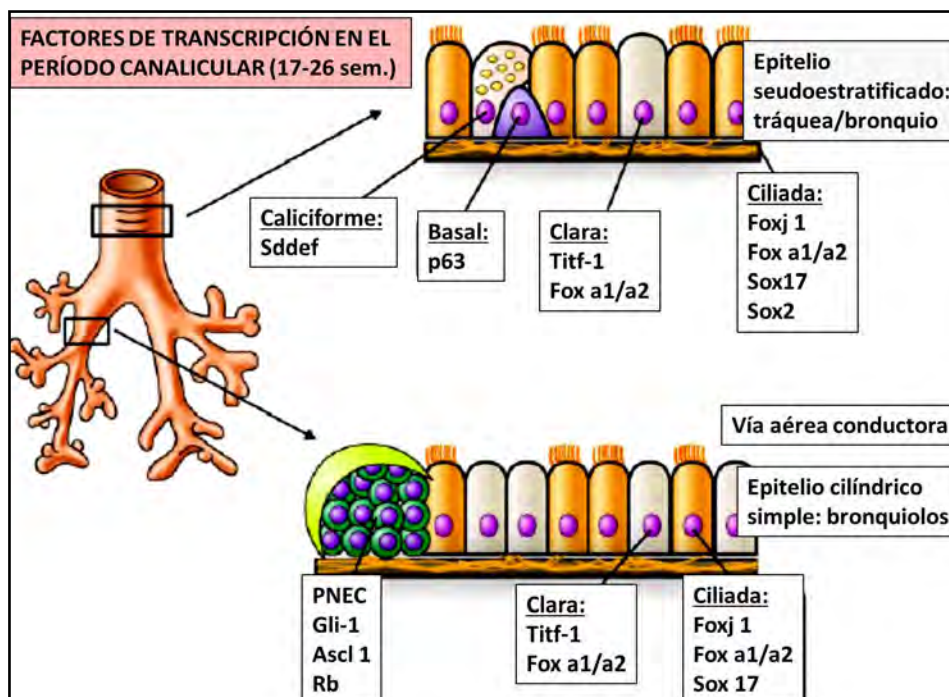


Fig. 12.15 Período canalicular: factores de transcripción (web).

En la **figura 12.16** se ven los factores de transcripción del *período sacular*.

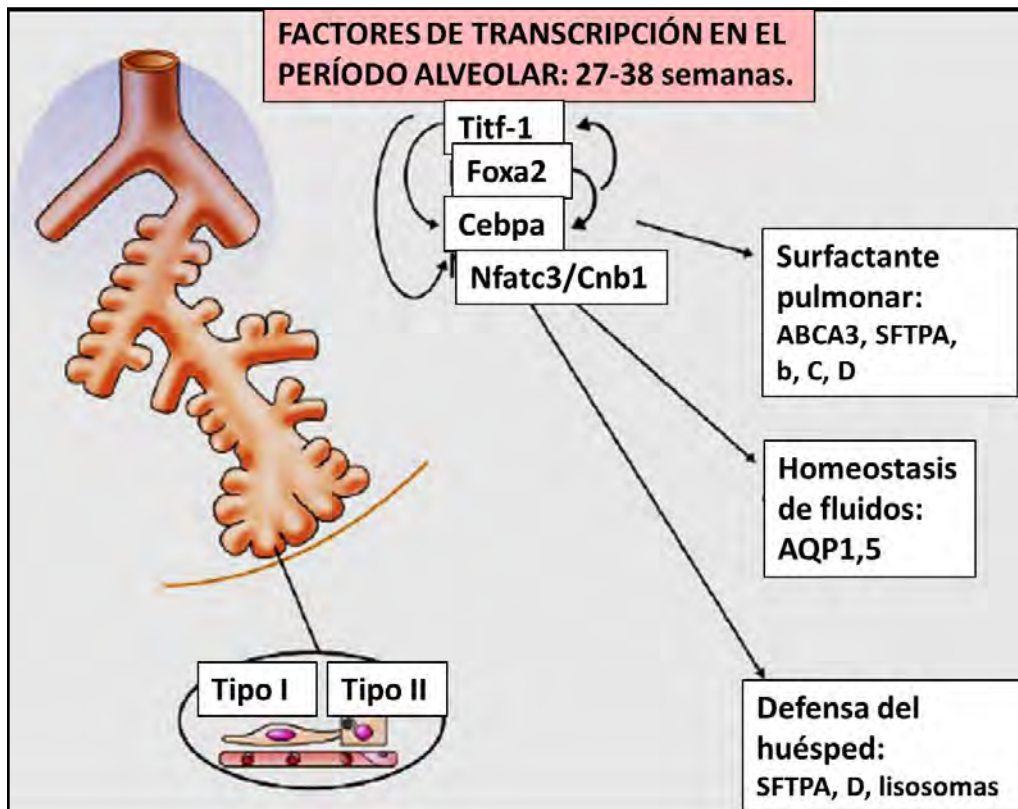


Fig. 12.16 Período sacular: factores de transcripción (web).

En la **figura 12.17** se registran los factores de transcripción del *período alveolar*.

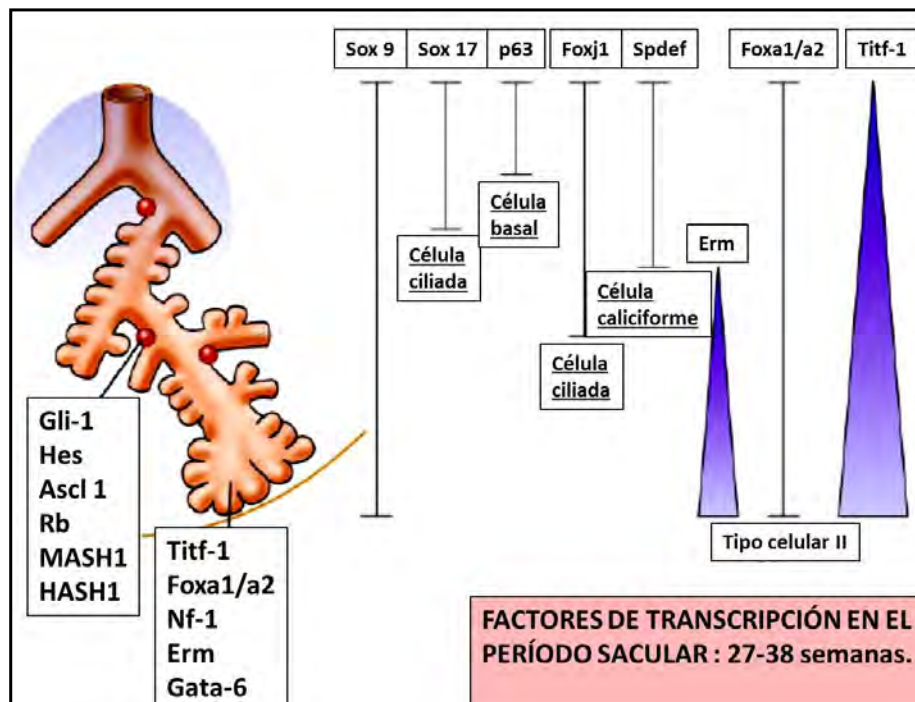
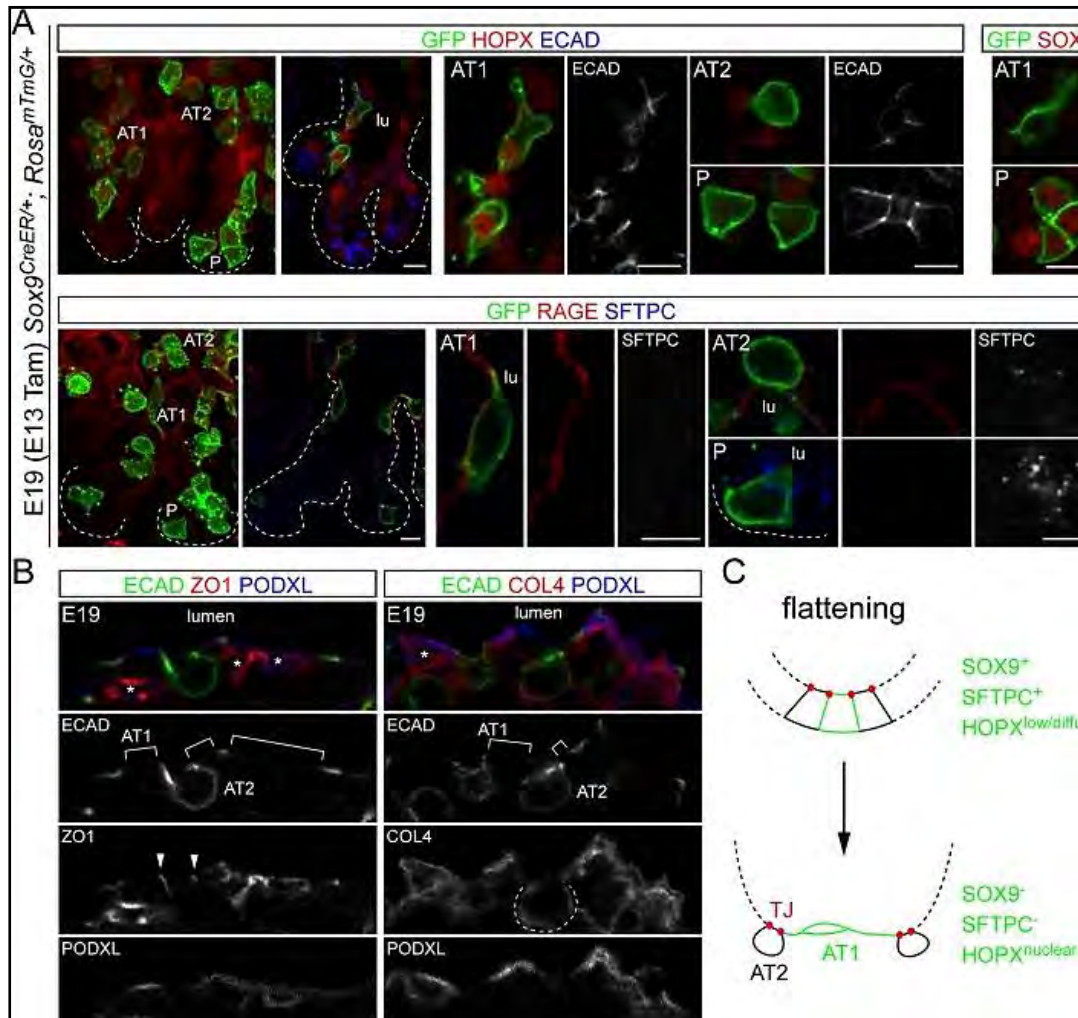


Fig. 12.17 Período alveolar: factores de transcripción (web).

**Embriología molecular de los neumocitos tipo 1 (N1):** los N1 cubren > 95% de la superficie de intercambio de gases y son muy delgadas para facilitar la hematosis.

**1. Aplanamiento de N1:** especificación molecular y remodelación de las uniones celulares.



**Fig. 12.18 Aplanamiento de neumocitos:** N1 (AT1) y N2 (AT2) ((Yang y Chen).

**A. Imágenes confocales (E19): Sox9:** izquierda: proyección de las puntas de las ramas (contornos discontinuos). Los progenitores epiteliales en forma de cuña (P) se encuentran en las puntas de las ramas. Los neumocitos 1 (AT1) alargados y neumocitos 2 (AT2) cuboideos se encuentran en los tallos de las ramas. AT1: tienen expresión nuclear de HOPX/ECAD.

**B. Imágenes confocales de secciones pulmonares E19:** AT1 expresan PODXL (corchetes): conectados con AT2 vecinos a través de uniones estrechas. La línea discontinua indica la membrana basal marcada con colágeno tipo IV (COL4). Los asteriscos marcan los vasos sanguíneos que expresan PODXL, ZO1 y COL4.

**C. Aplanamiento (flattening) de neumocitos 1 (AT1): Sox9, SFTPC, HOXPX (Fig. 12.18).**

**2. Plegado de N1:** aumentan de tamaño en más de 10 veces y sufren una morfogénesis celular que coincide con la formación de septos capilares y secundarios. Una sola célula abarca múltiples alvéolos. Los N1 son una fuente inesperada del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y se requiere su desarrollo normal para la angiogénesis alveolar. Los N1 proliferan luego de la expresión de Sox-2 y

se someten a una reprogramación del destino celular dependiente del estadio, por lo que tienen roles estructurales y de señalización en la maduración alveolar (Fig. 12.19).

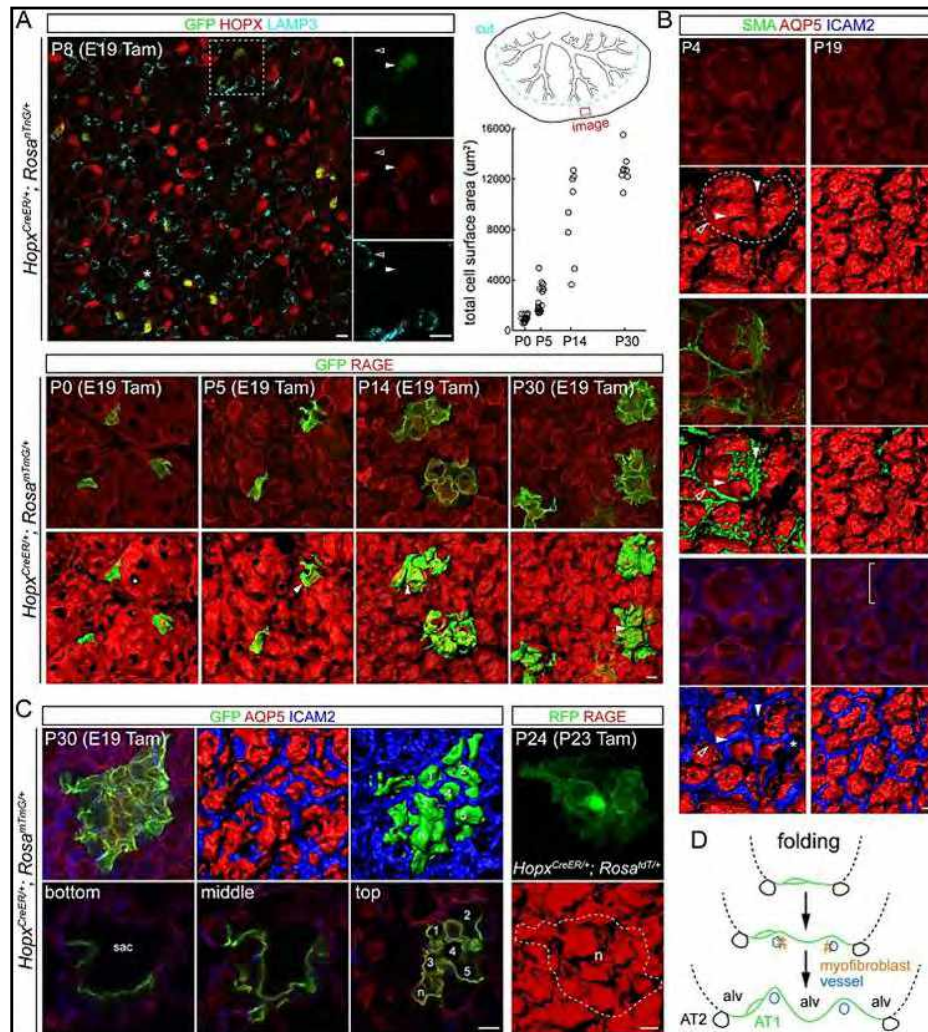


Fig. 12.19 Plegado de neumocitos: AT1 (N1) y AT2 (A2) (Yang y Chen).

**A. Imágenes confocales (izq. arriba):** P8 *Hopx* muestra AT2 (asterisco) cuando se induce con tamoxifeno en E19. Punta de flecha sólida: AT1; punta de flecha abierta: AT2. Derecha: esquema de un lóbulo craneal con vías respiratorias teñidas para SOX2. El gráfico cuantifica área de superficie total de la célula AT1.

**B. Imágenes confocales:** P4 (columna izquierda), los sáculos primarios son como islas y están asociados con surcos más profundos y anchos. Los vasos están asociados con todas las ranuras y solo aparecen en doble capa (asterisco) entre los sáculos primarios. P19 (derecha): miofibroblastos que expresan SMA y desaparecen en su mayoría.

**C. Imágenes confocales con P30 *Hopx*** inducido con tamoxifeno en E19. Una sola célula AT1 abarca múltiples alvéolos. Tiras: P24 *Hopx*. El indicador RFP, pseudocolorado en verde, resalta el núcleo de una sola célula AT1 (contorno discontinuo).

**D. Modelo de plegado (folding) de células AT1:** se ven aplanadas y experimentan una expansión > 10 veces en el área de la superficie y se pliegan. Como resultado, una célula AT1 madura abarca múltiples alvéolos (alv) (Yang y Chen).

Las interacciones epitelio-mesenquimáticas requeridas para el desarrollo pulmonar normal pueden verse alteradas por la inflamación perinatal en los recién nacidos prematuros. La inflamación produce una activación epitelial de NF- $\kappa$ B que afecta el desarrollo pulmonar en la etapa sacular, con dilatación del espacio aéreo distal y deterioro del intercambio de gases. Se interrumpió la organización de la fibra elástica con alteración de las hulininas 4 y 5, la lisil oxidasa-1 y fibrilina-1 (Fig. 12.20).

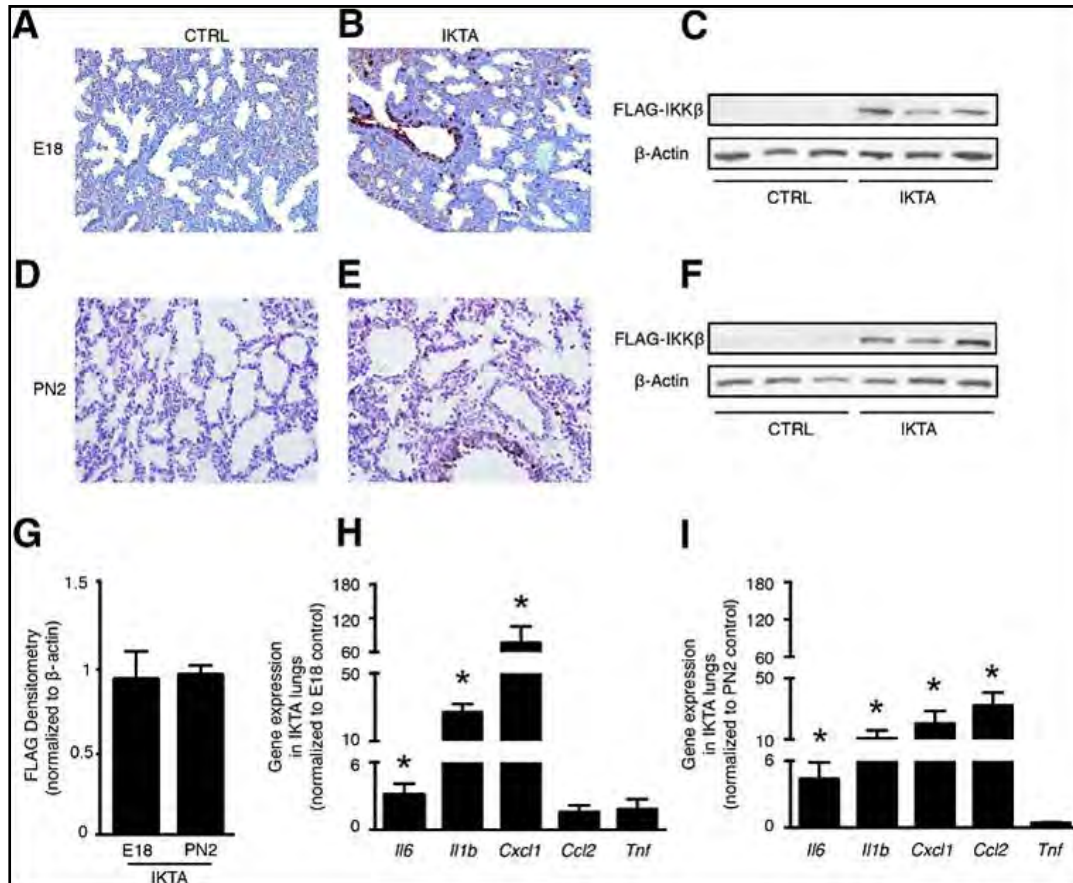
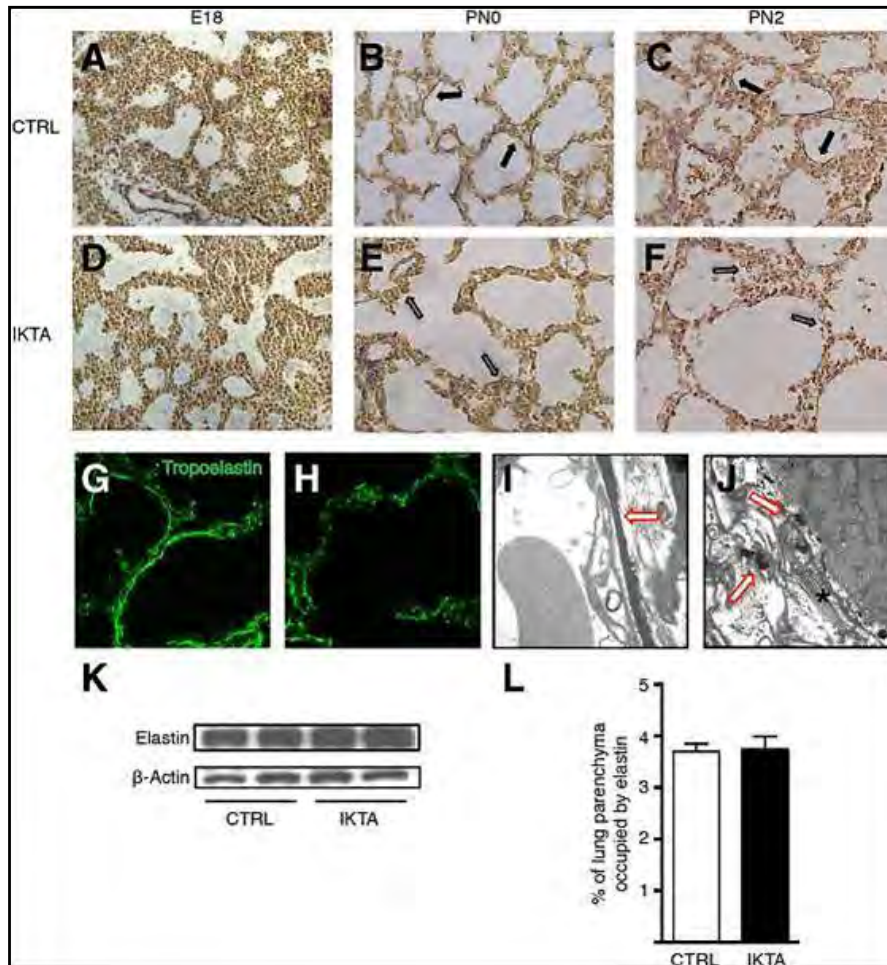


Fig. 12.20. Interacciones epitelio-mesenquimáticas requeridas para el desarrollo pulmonar: la expresión del transgén  $\kappa$ B quinasa  $\beta$  (cIKK $\beta$ ) produce inflamación durante la etapa canalicular y sacular.

A-G: expresión del epítipo FLAG en pulmones de control (CTRL) y  $\kappa$ B quinasa  $\beta$  inhibitoria transactivada (IKTA) en E18 (A-C) y PN2 (D-F) por IHQ y análisis Western blot. G: Densitometría de transferencias Western FLAG: pulmones de E18 y PN2 IKTA. H-I: Expresión génica de citoquinas y quimioquinas seleccionadas en E18 (H) y PN2 (I) pulmones medidos por PCR (Benjamin J et al.)

Alteración de la fibra elástica en el desarrollo pulmonar (Fig. 12.21):





**Fig. 12.21 Organización alterada de la fibra elástica en los pulmones transactivados de la  $\kappa B$  quinasa  $\beta$  inhibidora de la etapa sacular (IKTA):** Las madres preñadas/lactantes fueron tratadas con doxiciclina (Dox) en agua potable hasta la extracción pulmonar en el día embrionario (E18), día postnatal 0 (PN0): Dox E13 a PN0, o día postnatal 2 (PN2): Dox PN0 a PN2.

(A-F): microfotografías de pulmón teñidas con **elastina** de Hart de pulmones de control (CTRL). (A-C) e IKTA (D-F). Las **flechas cerradas** denotan **fibras elásticas** alrededor de los espacios aéreos terminales en los controles (B) y PN2 (C).

(F) Las **flechas abiertas** indican **fibras elásticas fragmentadas** en los pulmones IKTA en PN0 (E) y PN2.

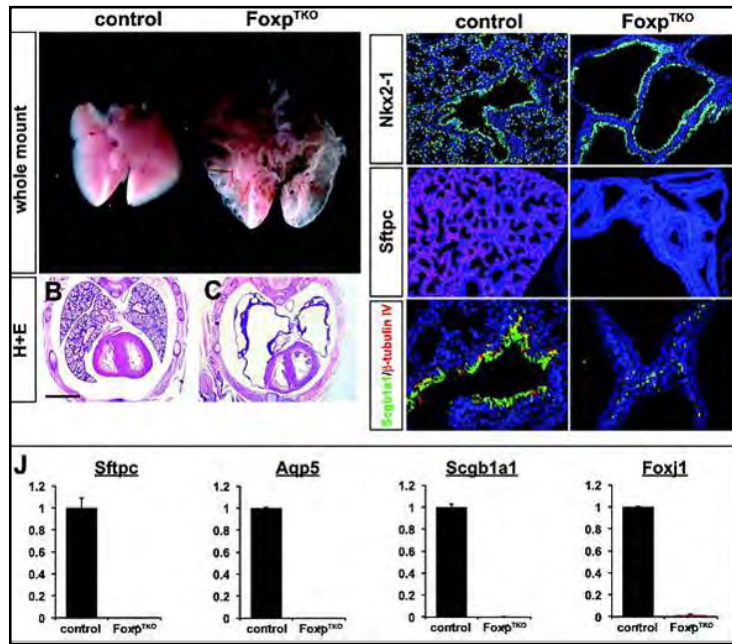
G-H: inmunotinción **tropoelastina** en pulmones de control PN2 (G) e IKTA (H).

I-J: imágenes de microscopía electrónica de pulmones control PN2 (I) e IKTA (J). Las **flechas rojas** denotan **fibras elásticas**; **asterisco** denota paquetes de colágeno.

K: Western blot: proteína de **tropoelastina** soluble, tejido pulmonar en PN2.

L: cuantificación morfométrica del área ocupada por elastina insoluble en el control de PN2 y pulmones IKTA (Benjamin J et al.).

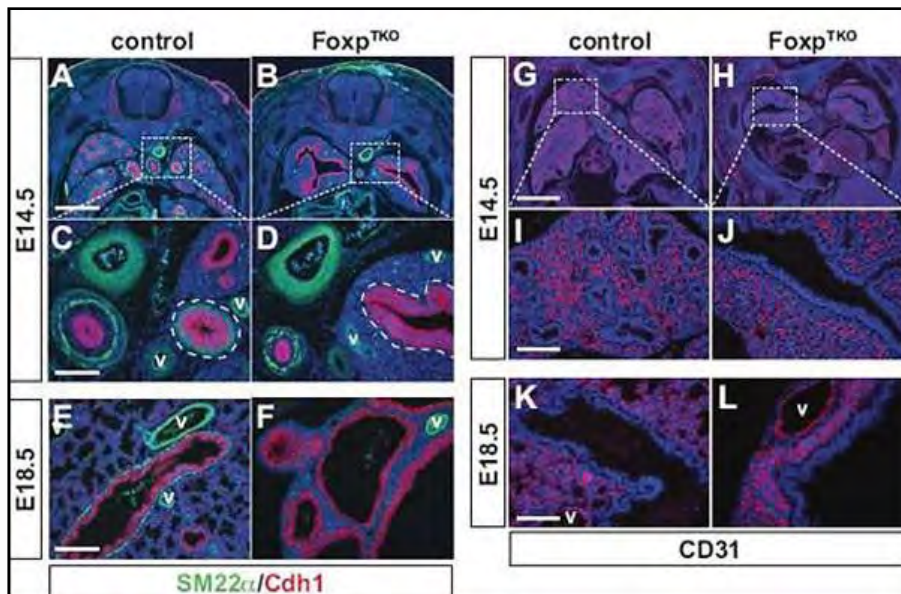
**Foxp1-2-4** son factores de transcripción de *forkhead* que reprimen la expresión génica y son fundamentales para el desarrollo del endodermo pulmonar. Los pulmones deficientes en **Foxp1-2-4** expresan altos niveles de reguladores transcripcionales que normalmente no se expresan en el pulmón en desarrollo, incluidos **Pax2, Pax8, Pax9** y **Hoxa9-13**. La expresión ectópica de estos reguladores de la transcripción se acompaña de una disminución de la expresión de los factores de transcripción pulmonar **Nkx2-1, Sox2** y **Sox9** (Fig. 12.22).



**Fig. 12.22. Los mutantes de Foxp<sup>TKO</sup> muestran una interrupción severa en el desarrollo pulmonar:**

(A) Montaje completo y tinción H-E de secciones histológicas (B-C): E18.5 de mutantes Foxp<sup>TKO</sup> revela una falta de morfogénesis ramificada con reemplazo de estructuras pulmonares normales con grandes sacos dilatados. (D-E): la inmunotinción para Nkx2-1 y los marcadores de linajes epiteliales diferenciados que incluyen Sftc. (F-G): Scgb1a1 (H-I) y  $\beta$ -tubulina IV (H-I) revelan que mientras la expresión de Nkx2-1 todavía es detectable, la expresión de linajes epiteliales diferenciados está ausente o se reduce drásticamente en mutantes Foxp. (J): PCR: marcadores de linajes epiteliales pulmonares diferenciados (Li S. et al).

La **figura 12.23** muestra la pérdida de endodermo de Foxp 1-2-4 que conduce a la ausencia de desarrollo de músculo liso en las vías respiratorias.



**Fig. 12.23. La pérdida específica de Foxp 1-2-4 conduce a la ausencia de desarrollo del músculo liso de las vías respiratorias:** (A-D): SM2-2 $\alpha$  revela la falta de desarrollo del músculo liso de las vías respiratorias en mutantes Foxp<sup>TKO</sup> en E14.5. (C-F): E18.5: los mutantes Foxp<sup>TKO</sup> todavía desarrollan vasos sanguíneos interpulmonares. Cdh1 revela el epitelio de la vía aérea (A-F), que está rodeado por líneas de puntos en C y D. CD31 revela el desarrollo de plexo capilar Foxp<sup>TKO</sup> (Li S. et al).

La proteína co-represora **Sin3a** es crucial para el desarrollo del endodermo pulmonar. La pérdida de **Sin3a** en el endodermo del intestino anterior conduce a una alteración en la morfogénesis con atrofia progresiva del endodermo pulmonar proximal (Fig. 12.24).

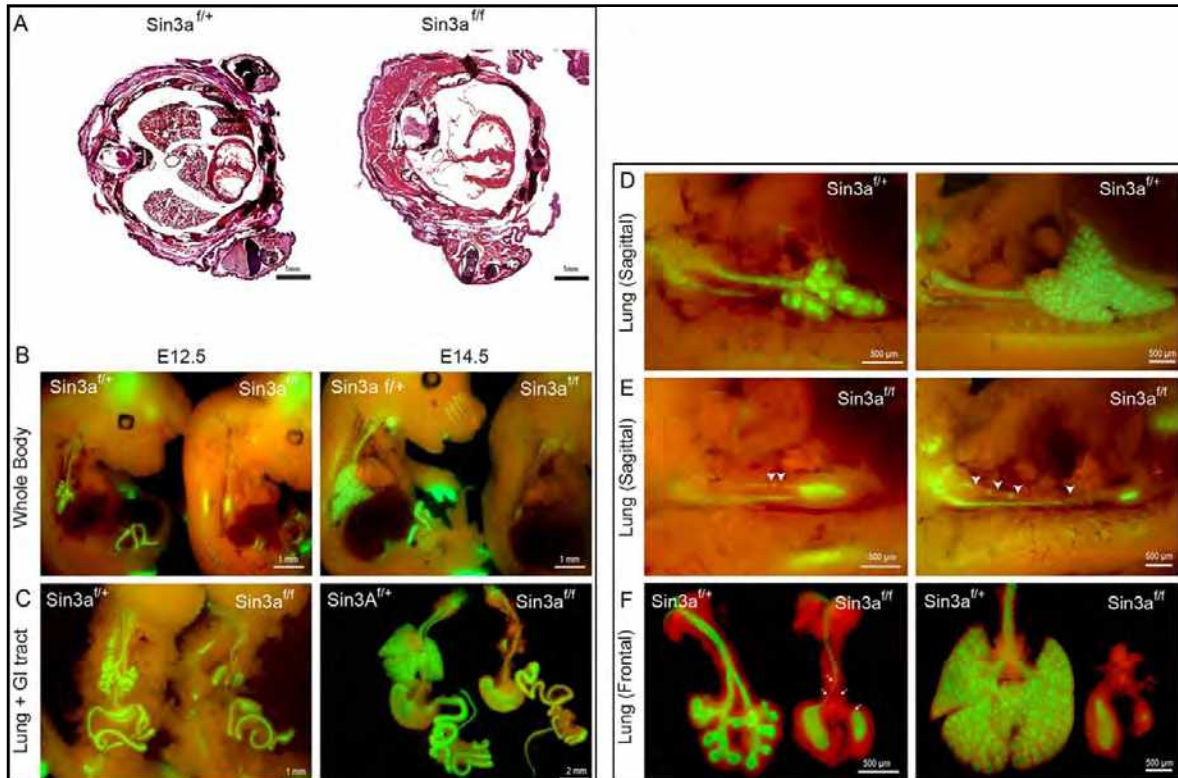


Fig. 12.24. Pérdida de Sin3a conduce a defectos específicos del desarrollo pulmonar:

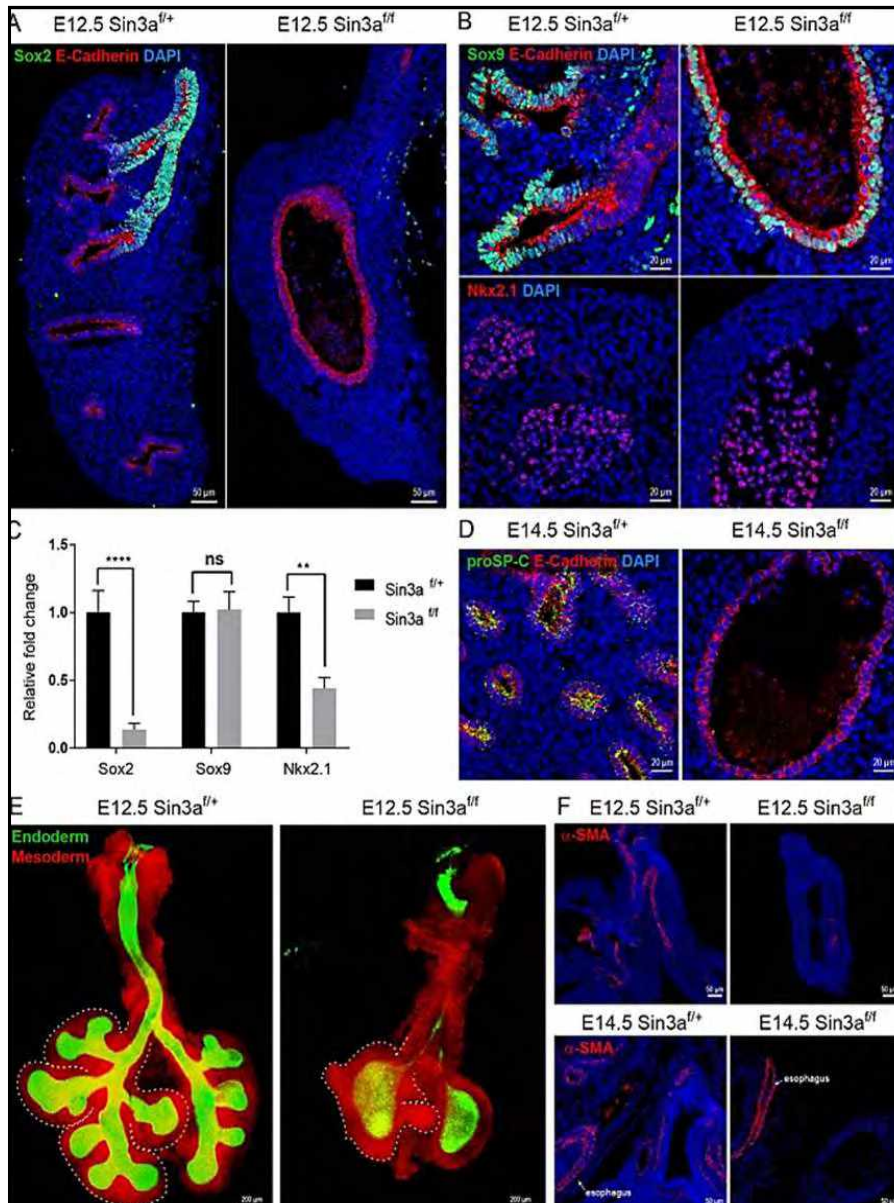
(A) H-E: sección transversal torácica neonatal (P0) **Sin3a**<sup>fl/fl</sup> mutante y **Sin3a**<sup>fl/+</sup> camada. (B) IF: embrión completo.

(C) pulmón y tracto gastrointestinal (C) y pulmón (D-F) de *mutantes Sin3a*<sup>fl/fl</sup> y *Sin3a*<sup>fl/+</sup> de camada en E12.5 y E14.5. El dominio de la actividad de Cre se indica mediante la expresión de GFP (verde). Las puntas de flecha en E indican interrupción de la integridad traqueal (Yao et al.). IF: inmunofluorescencia (Yao et al.).

Durante el desarrollo temprano del pulmón embrionario, el árbol respiratorio se desarrolla de una manera proximal-distal distinta con expresión de **Sox2** que marca tanto a los progenitores como a los tipos de células especializadas de las vías aéreas conductoras.

**Sox9** señala los progenitores epiteliales distales y una subpoblación de células mesodérmicas asociadas con el endodermo pulmonar proximal.

Los efectos moleculares de **Sin3a** sobre la morfogénesis de la ramificación pulmonar, se realizó con **Sox2**, **Sox9** y el marcador de unión epitelial adherente E-caderina (**cadherina 1**) (Fig. 12.25):



**Fig. 12.25. Sin3a es necesario para la ramificación y destino celular en el pulmón en desarrollo:**

- (A-B): IF: E12.5: pulmones **Sin3a<sup>-/-</sup>** mutante y **Sin3a<sup>+/+</sup>** compañeros de camada: **Sox2** y **E-caderina**.  
 (A) **Sox9**, **E-caderina** (B, superior) y **Nkx2.1** (B, arriba).  
 (C): PCR: **Sox2**, **Sox9**, **Nkx2.1**: E12.5 **Sin3a<sup>-/-</sup>** mutante y **Sin3a<sup>+/+</sup>** camada.  
 (D) IF: E14.5 de **Sin3a<sup>-/-</sup>** mutante y **Sin3a<sup>+/+</sup>** de camada: **proSP-C** y **E-caderina**.  
 (E) Imagen confocal: E12.5 de **Sin3a<sup>-/-</sup>** mutante y **Sin3a<sup>+/+</sup>** camada. La línea discontinua delinea el borde del mesodermo de los lóbulos derechos.  
 (F) IF: E12.5 y E14.5: de **Sin3a<sup>-/-</sup>** mutante y **Sin3a<sup>+/+</sup>** compañeros de camada: localización de  $\alpha$ -SMA (Yao et al.).

Los mecanismos inhibitorios que impiden que los programas de expresión génica de un tejido se expresen en otro no se conocen bien. Foxp1 / 2/4 son factores de transcripción de forkhead que reprimen la expresión génica y son individualmente importantes para el desarrollo del endodermo. Mostramos que la pérdida combinada de los tres miembros de la familia Foxp1 / 2/4 en el desarrollo del endodermo del intestino anterior conduce a una pérdida del compromiso del linaje del endodermo pulmonar y el

desarrollo posterior. Los pulmones deficientes en *Foxp1 / 2/4* expresan altos niveles de reguladores transcripcionales que normalmente no se expresan en el pulmón en desarrollo, incluidos *Pax2*, *Pax8*, *Pax9* y el grupo *Hoxa9-13*. La expresión ectópica de estos reguladores de la transcripción se acompaña de una disminución de la expresión de los factores de transcripción pulmonar restringidos, incluidos *Nkx2-1*, *Sox2* y *Sox9*. *Foxp1* se une a los sitios de unión de ADN de forkhead conservados dentro del grupo *Hoxa9-13*, lo que indica un mecanismo de represión directa. Por lo tanto, *Foxp1 / 2/4* son esenciales para promover el desarrollo del endodermo pulmonar al reprimir la expresión de factores de transcripción no pulmonar.

Los mecanismos inhibitorios que impiden que los programas de expresión génica de un tejido se expresen en otro no se conocen bien. *Foxp1 / 2/4* son factores de transcripción de forkhead que reprimen la expresión génica y son individualmente importantes para el desarrollo del endodermo. Mostramos que la pérdida combinada de los tres miembros de la familia *Foxp1 / 2/4* en el desarrollo del endodermo del intestino anterior conduce a una pérdida del compromiso del linaje del endodermo pulmonar y el desarrollo posterior. Los pulmones deficientes en *Foxp1 / 2/4* expresan altos niveles de reguladores transcripcionales que normalmente no se expresan en el pulmón en desarrollo, incluidos *Pax2*, *Pax8*, *Pax9* y el grupo *Hoxa9-13*. La expresión ectópica de estos reguladores de la transcripción se acompaña de una disminución de la expresión de los factores de transcripción pulmonar restringidos, incluidos *Nkx2-1*, *Sox2* y *Sox9*. *Foxp1* se une a los sitios de unión de ADN de forkhead conservados dentro del grupo *Hoxa9-13*, lo que indica un mecanismo de represión directa. Por lo tanto, *Foxp1 / 2/4* son esenciales para promover el desarrollo del endodermo pulmonar al reprimir la expresión de factores de transcripción no pulmonar.

## Referencias:

- Bellusci S and others: Fibroblast growth factor 10 (FGF 10) and branching morphogenesis in the embryonic mouse lung. *Development* 124: 4867-4878, 1997.
- Benjamin J et al. La inflamación derivada del epitelio interrumpe el ensamblaje de la elastina y altera el desarrollo pulmonar en la etapa sacular. *Am J Pathol* 186(7):1786-1800, 2016.
- Brauker JH, Trautman MS, Bernfield M: Syndecan, a cell surface proteoglycan, exhibits a molecular polymorphism during lung development. *Dev Biol* 111: 213-220, 1991.
- Cardoso WV. Molecular regulation of lung development. *Annu Rev Physiol* 63:471-494, 2001.
- Cardoso WV. Regulation of early morphogenesis: questions, facts and controversies. *Development* 133:1611-1624, 2006.
- Carlson BM. Embriología humana y Biología del desarrollo. Ed. Elsevier-Mosby.
- Changfu Y. et al. *Sin3a* regula el destino de las células progenitoras epiteliales durante el desarrollo pulmonar. *Development* 144(14):2618-2628, 2017.
- Endo H and Oka T. An immunohistochemical study of bronchial cells producing surfactant protein A in the developing human fetal lung. *Early Human Develop* 25: 149, 1991.
- Gómez Dumm CLA. Embriología Humana. Ed. El Ateneo, 2003.
- Hilter SR: Morphogenesis of the lung: control of embryonic and fetal branching. *Annu Rev Physiol* 58: 93-113, 1996.
- Kappen C: *Hox* genes in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 15: 156-162, 1996.
- Langman. Sadler. Embriología Médica con orientación clínica. Ed. LWW.
- Li S. et al. Los factores de transcripción de *Foxp* suprimen un programa de expresión génica no pulmonar para permitir el desarrollo pulmonar adecuado. *Dev Biol* 416(2):338-346, 2016.
- Moens CB and others: A targeted mutation reveals a role for N-myc in branching morphogenesis in the embryonic mouse lung. *Genes Dev* 6: 691-704, 1992.
- Moore-Parsaud. Embriología clínica. Ed. McGraw-Hill Interamericana.

- Ustiyanyan V et al. El factor de transcripción FOXF1 promueve la morfogénesis pulmonar al inducir la proliferación celular en el mesénquima pulmonar fetal. *Dev Biol* 443 (1): 50-63, 2018.
- Volpe MAV and others: Hoxb-5 expression in the developing mouse lung suggests a role in branching morphogenesis and epithelial cell fate. *Histochem Cell Biol* 108: 495-504, 1997.
- Jun Yang et al. El desarrollo y la plasticidad de las células alveolares tipo 1. *Development* 143 (1): 54-65, 2016.

HISTOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA RESPIRATORIA

El **cuadro 13.1** muestra los componentes del aparato respiratorio. La *porción conductora* calienta, humedece y filtra las partículas del aire, mientras que en la *porción respiratoria* se produce el intercambio de gases (O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>).

<b>TRACTO RESPIRATORIO SUPERIOR (PORCIÓN CONDUCTORA)</b>	<b>CAVIDAD NASAL</b>	<b>VESTÍBULO NASAL</b>
		<b>FOSAS NASALES</b>
		<b>REGIÓN OLFATORIA</b>
	<b>SENOS PARANASALES</b>	<b>FRONTALES</b>
		<b>ESFENOIDALES</b>
		<b>ETMOIDALES</b>
		<b>MAXILARES</b>
	<b>FARINGE</b>	
	<b>LARINGE</b>	
	<b>TRÁQUEA</b>	
	<b>BRONQUIOS PRIMARIOS (FUENTES)</b>	<b>EXTRAPULMONARES</b>
		<b>INTRAPULMONARES</b>
	<b>BRONQUIOS SECUNDARIOS (LOBARES)</b>	
	<b>BRONQUIOS TERCARIOS (SEGMENTARIOS)</b>	
<b>BRONQUIÓLOS TERMINALES</b>		
<b>TRACTO RESPIRATORIO INFERIOR (PORCIÓN RESPIRATORIA)</b>	<b>BRONQUIÓLOS RESPIRATORIOS</b>	
	<b>CONDUCTOS ALVEOLARES</b>	
	<b>ALVÉOLOS – SACOS ALVEOLARES</b>	

Cuadro 13.1 presenta la anatomía del aparato respiratorio.

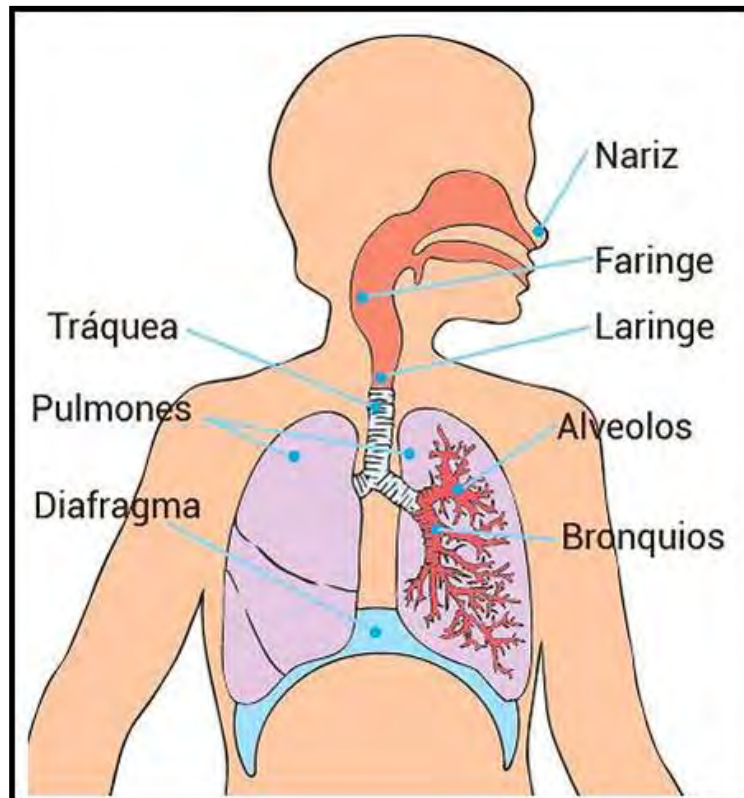


Fig. 13.1 Aparato respiratorio (ABC.com).

#### A. Porción conductora:

1. **Fosas nasales:** tienen vestíbulo, cavidades nasales y región olfatoria.

2. **Senos paranasales:** son cavidades neumáticas revestidas por epitelio respiratorio.

3. **Laringe:** se ubica entre faringe y tráquea. Presenta un *ventrículo* con pliegues que constituyen las *cuerdas vocales falsas* y las *cuerdas vocales verdaderas*. La laringe tiene un esqueleto cartilaginoso hialino/elástico en el que se insertan *músculos intrínsecos* que producen la apertura/cierre de la glotis y regulan la tensión de las cuerdas vocales para la emisión de los sonidos. Los *músculos extrínsecos* que crean resonancia y mueven la laringe en la deglución.

4. **Tráquea:** tubo corto que conduce el aire desde la laringe hasta los bronquios primarios.

5. **Bronquios:** *primarios, secundarios y terciarios*. Los bronquios *primarios* son extra e intrapulmonares. Los bronquios que entran en el pulmón se dividen en bronquios *secundarios* (lobares: 2 en el pulmón izquierdo y 3 en el derecho) y *terciarios* de menor calibre.

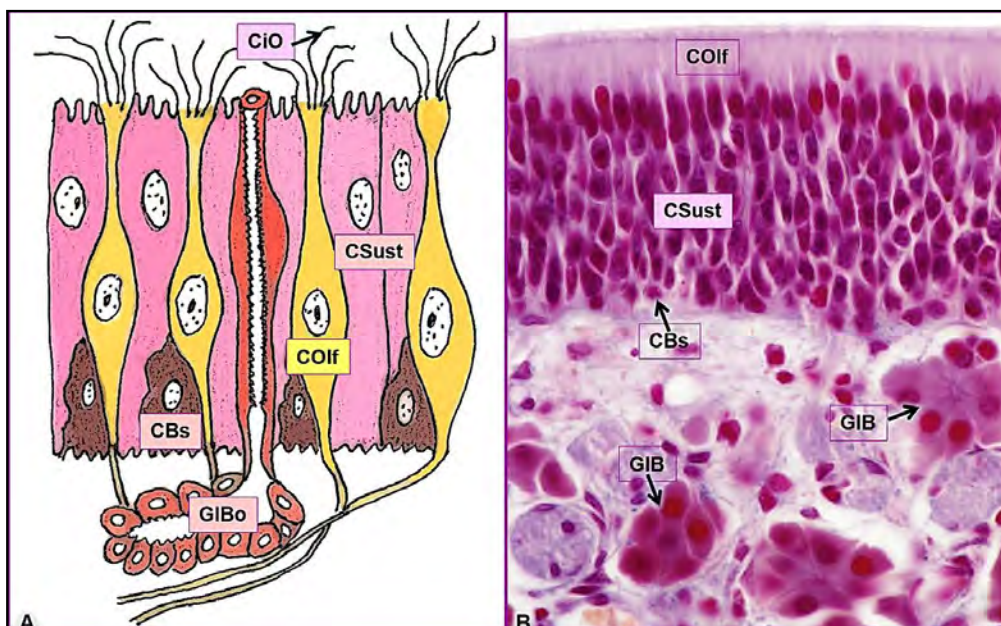
6. **Bronquiolos:** no tienen capa cartilaginosa, ni glándulas y pierden progresivamente las células caliciformes. *Mucosa:* epitelio simple cilíndrico a cúbico y *lámina propia* con mayor cantidad de fibras musculares lisas.

**B. Porción respiratoria:** intercambio de gases: *bronquiolos respiratorios, conductos alveolares, sacos alveolares y alvéolos*.

Los alvéolos son pequeñas cavidades de pared delgada tapizada por: neumocitos tipo I: planos que tapizan el 95% de la superficie alveolar, neumocitos tipo II: cuboideos que cubren el 5% de la superficie alveolar y secretores de surfactante que impiden el colapso alveolar. En la **barrera hemato-gaseosa** se hace hematosis con intercambio de  $O_2$  y  $CO_2$ .

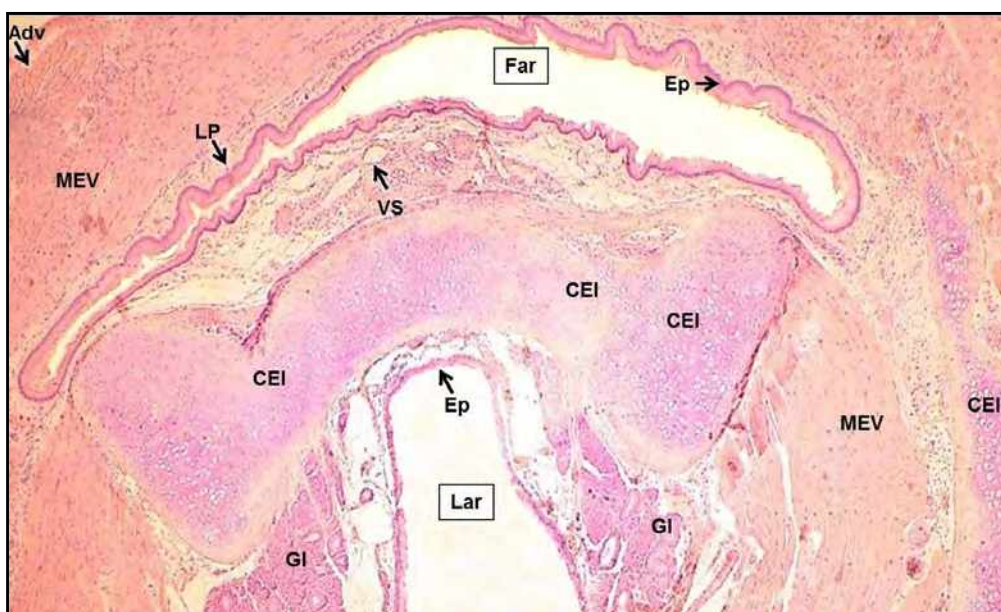
- **Histología:** en la **figura 13.2 A-B** se observan las **fosas nasales** con la mucosa olfatoria. El epitelio olfatorio es *seudoestratificado* y tiene cuatro tipos celulares: *células olfatorias* (neuronas bipolares) → *nervio olfatorio*, *células de sostén*, *células basales* y *células en cepillo*. En la *lámina propia* hay *glándulas olfatorias de Bowmann* serosas.





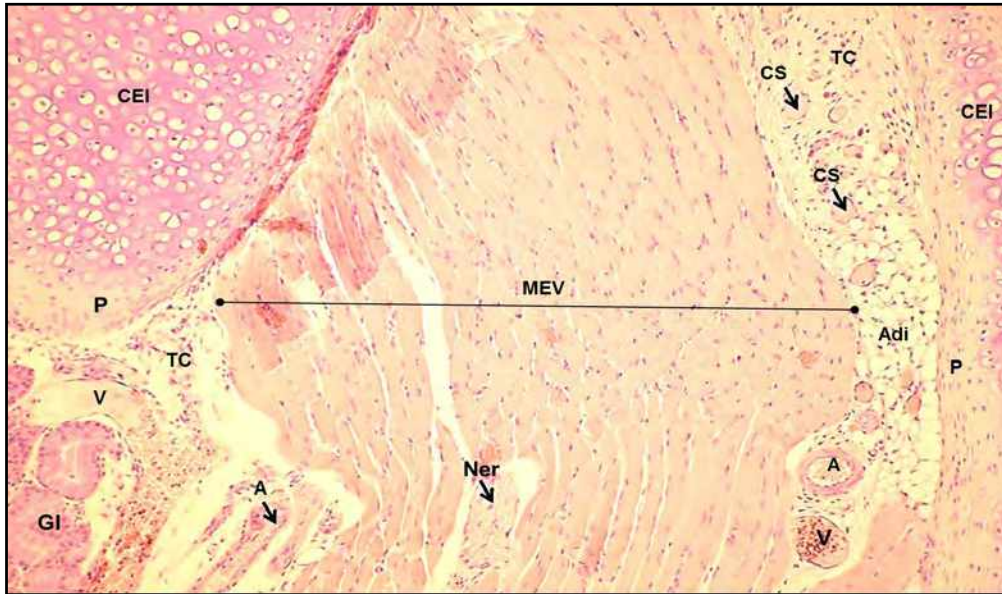
**Fig. 13.2 A-B. Fosas nasales:** A. Epitelio olfatorio. Glándula de Bowman (GIB), células basales (CBs), células sustentaculares (CSust) y células olfatorias (COlf) con cilios olfatorios (CiO).  
B. Mucosa olfatoria. Tinción: Azán. (Ross).

En la **figura 13.3** se muestran los tejidos de **laringe y faringe**.



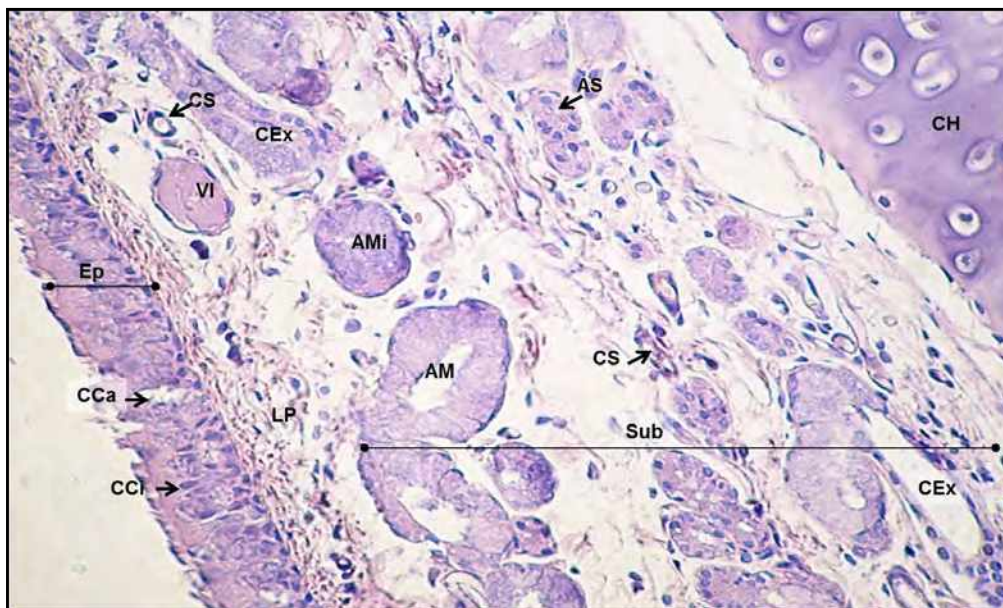
**Fig. 13.3 Región laringo-faríngea.** Laringe (Lar): epitelio (Ep) pseudoestratificado cilíndrico ciliado, glándulas (Gl), piezas de cartilago elástico (CEI) y músculo estriado visceral (MEV). Faringe (Far): epitelio (Ep) estratificado plano no queratinizado, lámina propia (LP), vasos sanguíneos (VS), músculo estriado visceral (MEV) y adventicia. (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

La **figura 13.4** presenta un corte de **laringe**. **Mucosa:** a. Epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado que en zonas de roce mecánico como las cuerdas vocales, se hace **estratificado plano**. b. **Lámina propia** tejido conectivo. **Submucosa:** con glándulas seromucosas y vasos sanguíneos. **Adventicia:** con tejido conectivo.



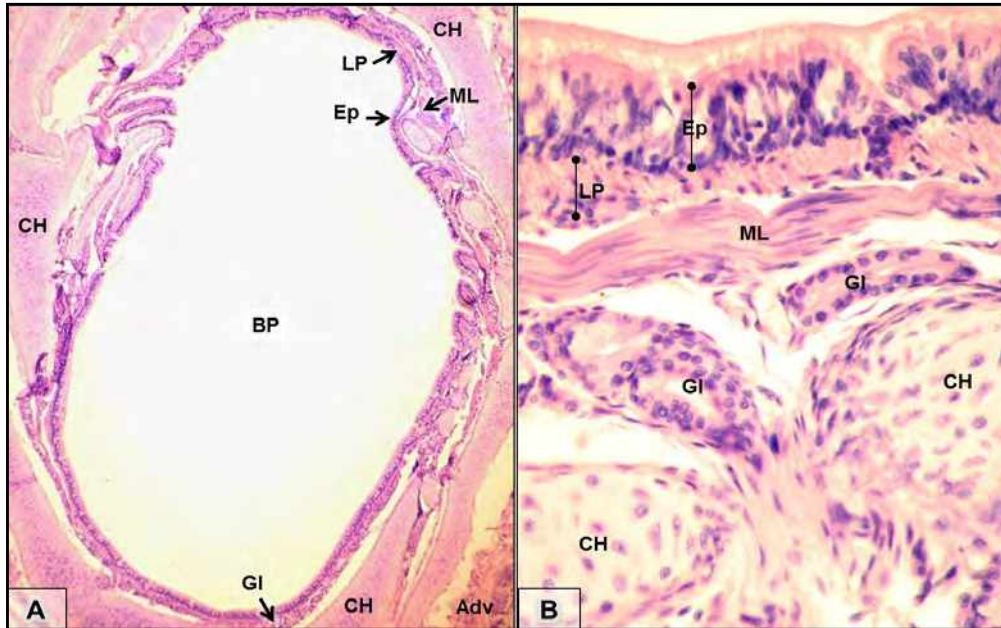
**Fig. 13.4 Laringe.** Se observa: pericondrio (P), cartilago elástico (CEI), tejido conectivo (TC), adipocitos (Adi), capilares sanguíneos (CS), arterias (A), venas (V), nervio (Ner), músculo estriado visceral (MEV) y glándulas (GI). (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

La **figura 13.5** exhibe un corte de **tráquea**. *Mucosa:* epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado y lámina propia con fibras elásticas. *Submucosa:* conectivo denso. *Capa cartilaginosa:* cartilagos hialinos en C, cerrados por tejido fibroelástico y muscular liso. *Adventicia:* tejido conectivo.



**Fig. 13.5 Tráquea.** Epitelio (Ep) pseudoestratificado cilíndrico: células cilíndricas (CCi) con cilias y células caliciformes (CCa) - lámina propia (LP). Submucosa (Sub): glándulas: conductos excretores (CEx), acinos mixtos (AMi), mucosos (AM) y serosos (AS). Cartilago hialino (CH) y capilares sanguíneos (CS) (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

En la **figura 13.6 A-B** se presenta un corte de un **bronquio primario**. *Mucosa:* epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado y lámina propia: con componente elástico, capa muscular y placas cartilagosas anulares que completan el cartilago en C.



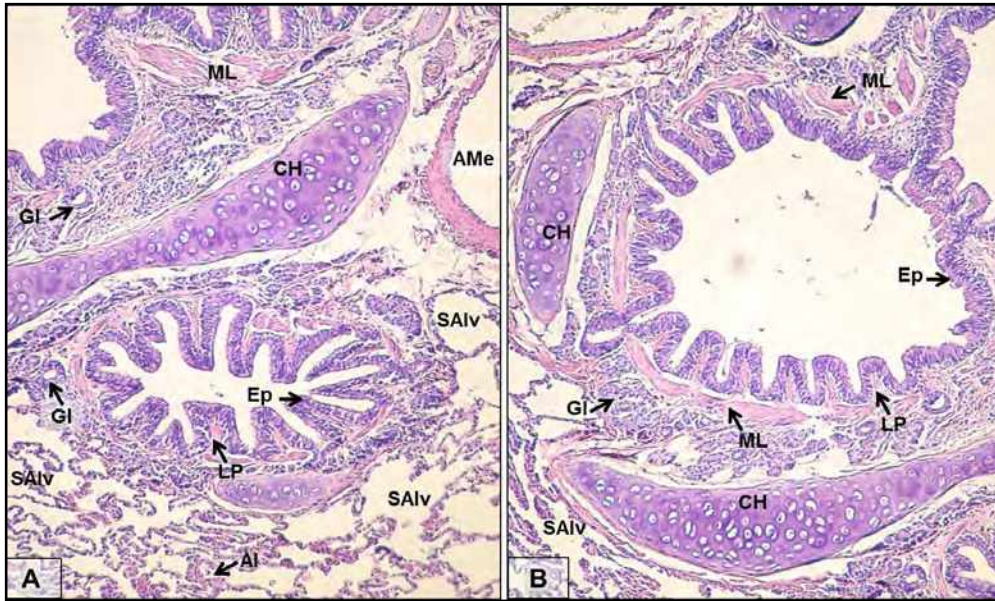
**Fig. 13.6 A-B. Bronquio primario (BP).** Mucosa: *epitelio (Ep) y lámina propia (LP)*. *Glándulas (GI), músculo liso (ML) en capa completa*. *Cartilago hialino (CH) en capa continua*. *Adventicia (Adv)* (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

En la **figura 13.7** se puede ver un **bronquio secundario o lobar**. *Mucosa: epitelio pseudoestratificado cilíndrico ciliado y lámina propia: con componente elástico, capa muscular y placas cartilaginosas anulares que completan el cartilago en C.*



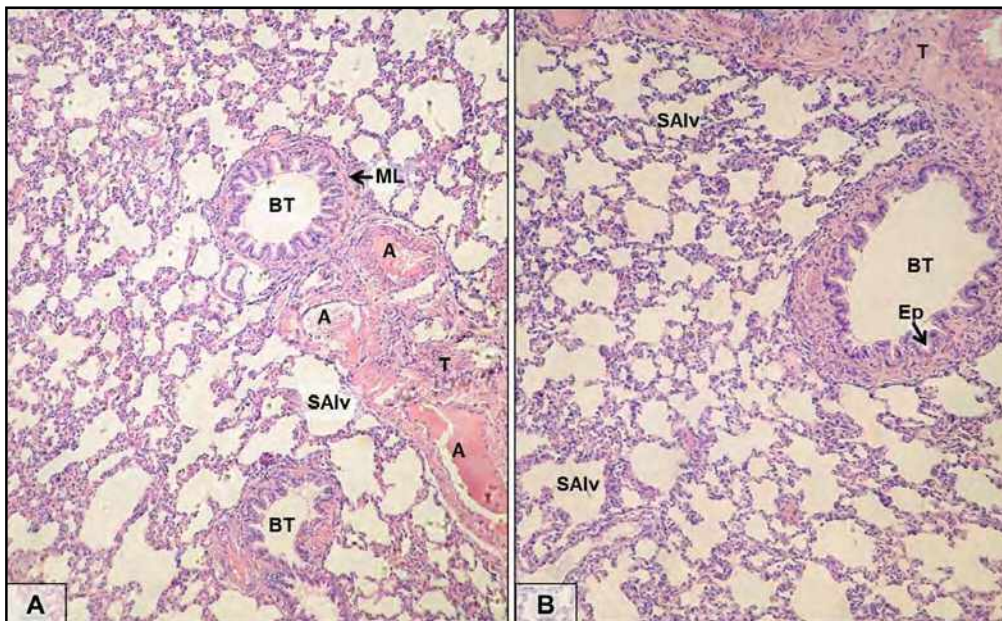
**Fig. 13.7 Bronquio secundario o lobar.** *Epitelio (Ep) - lámina propia (LP)*. *Músculo liso (ML): capa continua*. *Submucosa con glándulas (GI)*. *Cartilago hialino (CH): discontinuo*. *Adventicia (Adv)*. *Sacos alveolares (SAIv)* (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

En 13.8 se observan los **bronquios terciarios o segmentarios**.



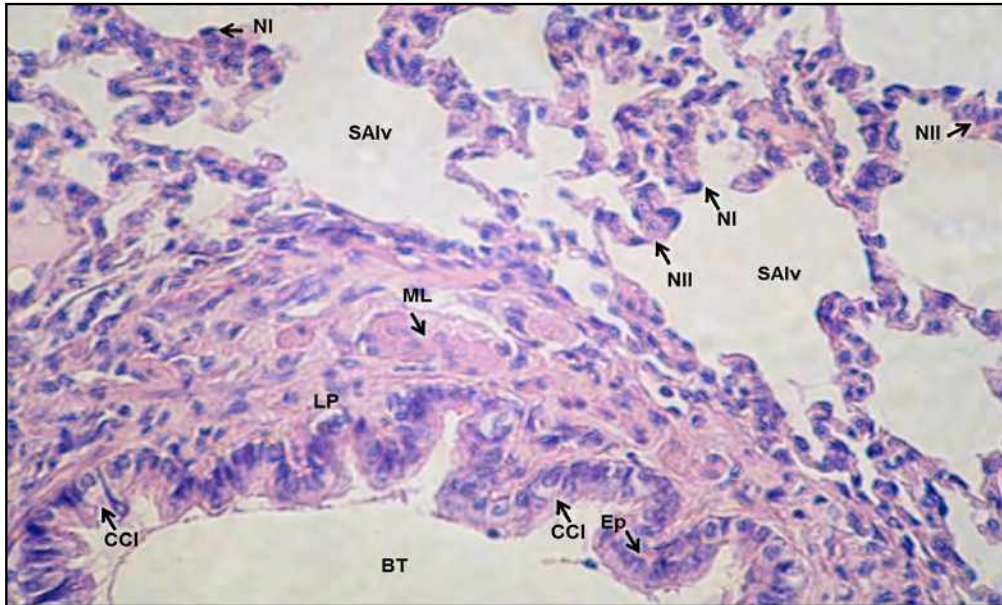
**Fig. 13.8. Bronquios terciarios o segmentarios.** Epitelio (Ep) y lámina propia (LP). Glándulas (Gl). Placas de cartilago hialino (CH): se reducen en número y tamaño. Músculo liso (ML): marcado y en contracción → mucosa plegada. Sacos alveolares (SAIv). Arteriola (Al) y arteria mediana (AMe) (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

En la 13.9 A-B: **bronquiolos terminales** con epitelio simple cilíndrico a cúbico en sus primeras ramificaciones, sin cartilago ni glándulas, con *músculo liso*. Se ven sacos alveolares.



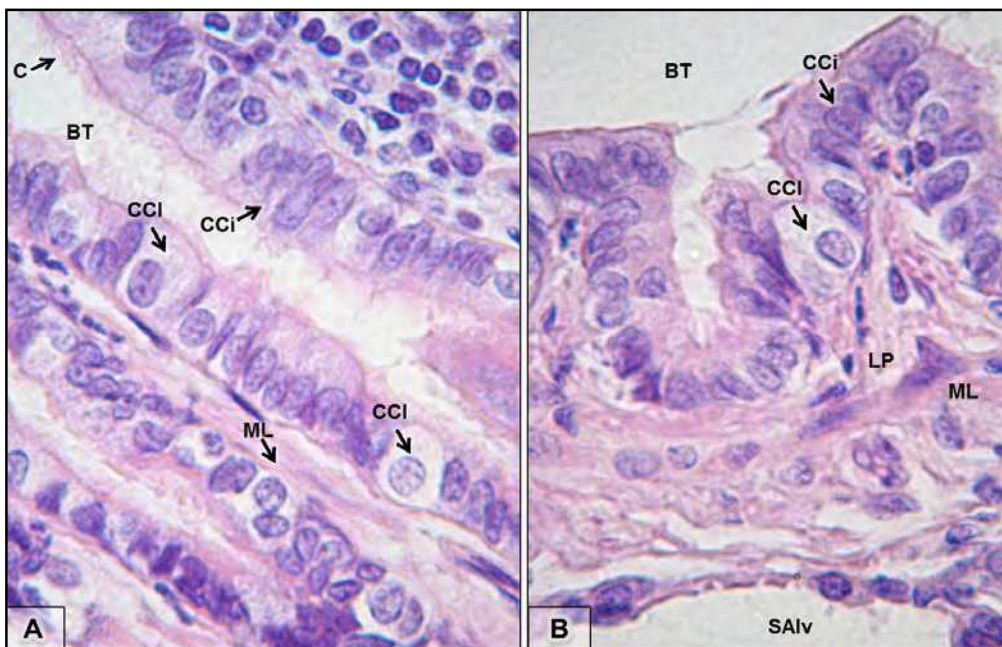
**Fig. 13.9 A-B. Bronquiolos terminales (BT):** poca luz: epitelio (Ep): simple cilíndrico → simple cúbico, sin cartilago ni glándulas, con *músculo liso* (ML). Hay sacos alveolares (SAIv). Arterias (A) y trabéculas (T) (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

En 13.10 se observan los *sacos alveolares* revestidos por neumocitos I y II.



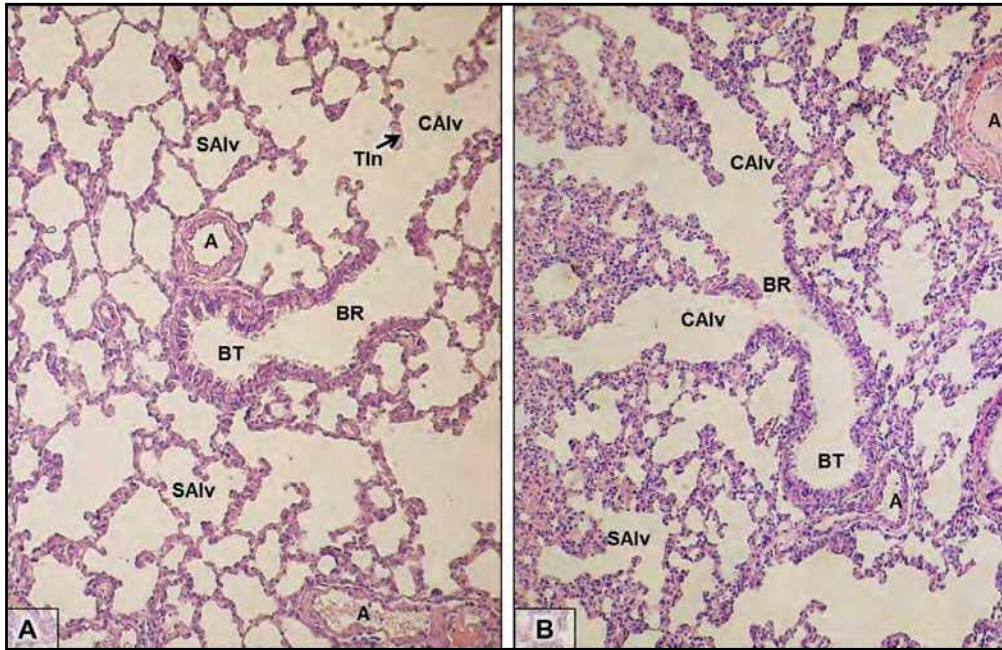
**Fig. 13.10 Sacos alveolares (SAIv): neumocitos I (NI) y neumocitos II (NII). Sector de bronquiolo terminal (BT): epitelio (Ep) simple cilíndrico con células de Clara (CCI), lámina propia (LP) y músculo liso (ML) abundante (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).**

En 13.11 A-B se señalan las células de Clara y las células cilíndricas ciliadas en los **bronquiolos terminales**.



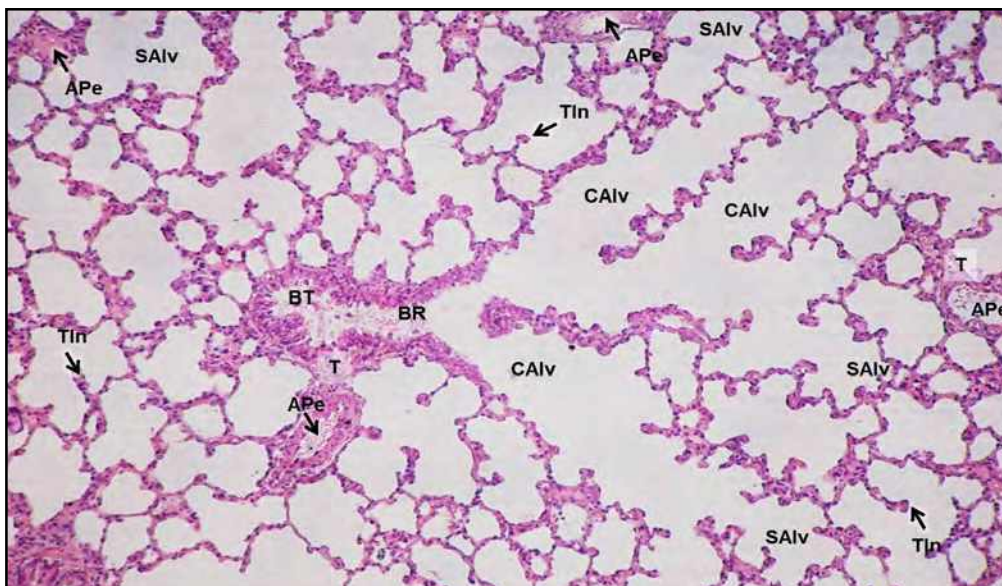
**Fig. 13.11 A-B. Células de Clara y cilíndricas ciliadas.** Ambas imágenes: bronquiolo terminal (BT): epitelio: células de Clara (CCI) y células cilíndricas (CCi) con cilias (C). Lámina propia (LP) y músculo liso (ML). En B se señala un saco alveolar (Salv) (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

En la **figura 13.12 A-B** se observan bronquiolos terminales, bronquiolos respiratorios, conductos alveolares, sacos alveolares y tabiques interalveolares.



**Fig. 13.12 A-B. Pulmón.** Bronquiolos terminales (BT), bronquiolos respiratorios (BR), conductos alveolares (CAIv), sacos alveolares (SAIv) y tabique interalveolar (TIn). Arterias (A) (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

En 13.13 se pueden apreciar: bronquiolos bronquiolos terminales, bronquiolos respiratorios, conductos alveolares, sacos alveolares y tabiques interalveolares.

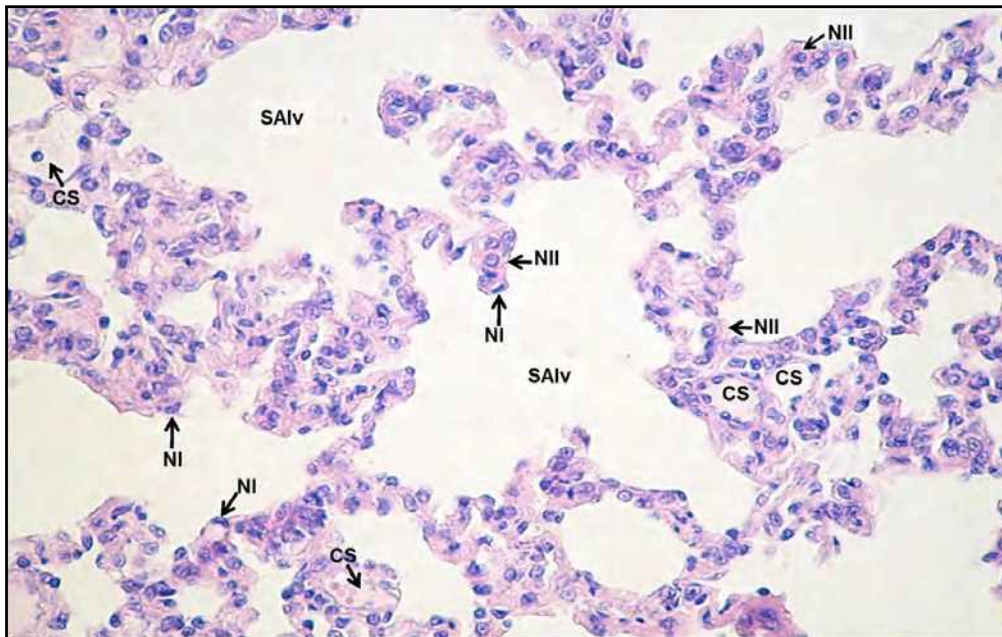


**Fig. 13.13 Pulmón.** Bronquiolos terminales (BT) → bronquiolos respiratorios (BR) → conductos alveolares (CAIv) → sacos alveolares (SAIv). Hay tabiques interalveolares (TIn): pared de dos alvéolos vecinos. Arterias pequeñas (APe) en trabéculas (T) de conectivo. (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

En 13.14 se ven los **sacos alveolares** con neumocitos tipo I y II. En la **barrera hemato-gaseosa** se hace la **hematosis** con intercambio de  $O_2$  y  $CO_2$ . Está constituida por:

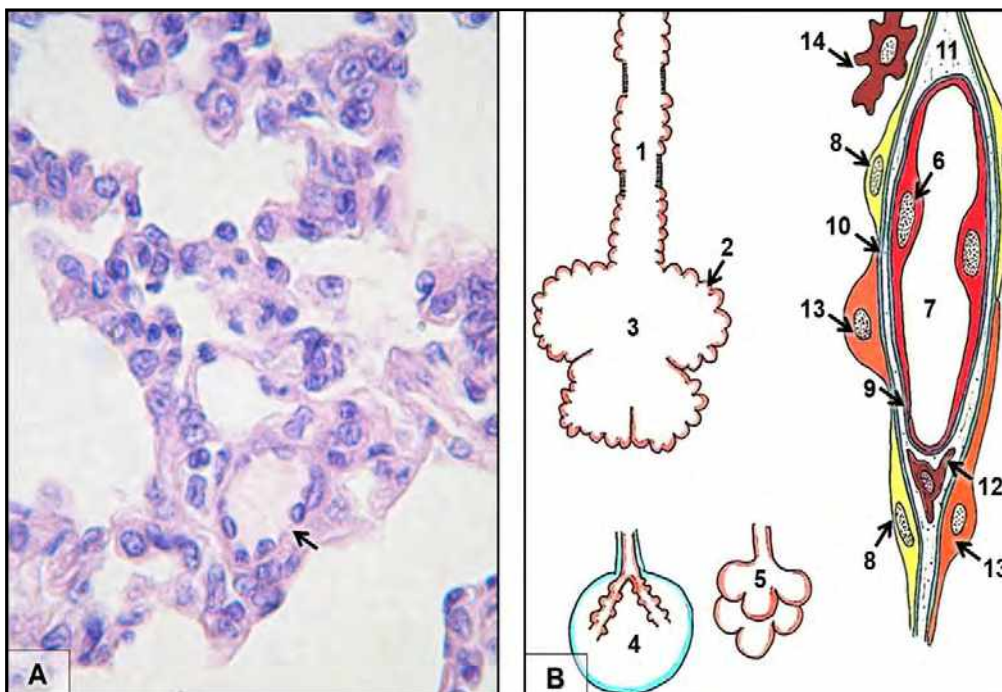
1. Surfactante.
2. Neumocito tipo I.

- 3. Lámina basal del neumocito y lámina basal de la célula endotelial que se fusionan por sectores.
- 4. Célula endotelial.



**Fig. 13.14 Sacos alveolares (SAIv)** revestidos por *neumocitos I (NI)* y *neumocitos II (NII)* sobre la lámina basal. Por debajo: conectivo fibroelástico con *capilares sanguíneos (CS)*; barrera hemato-gaseosa (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

En 13.15 A-B se presentan los componentes de la **barrera hemato-gaseosa**.



**Fig. 13.15 A-B. A. → Barrera hemato-gaseosa. B. Componentes:** 1. Conducto alveolar. 2. Alvéolos. 3. Atrio. 4. Acino respiratorio. 5. Lobulillo respiratorio (6 acinos). 6. Célula endotelial. 7. Capilar alveolar. 8. Neumocitos tipo I. 9-10. Membranas basales endotelial y epitelial. 11. Tabique alveolar. 12. Fibroblasto septal. 13. Neumocitos tipo I. 14. Macrófago septal. (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal).

**- Histopatología:**

**1. Asma:** se ven *taponos mucosos* con células epiteliales que forman las *espirales de Curschmann*, *cris-tales de Charcot-Leyden* y *eosinófilos*. Hay *engrosamiento de la membrana basal* del epitelio bronquial, *edema*, *infiltrado eosinófilo*.

La *broncoconstricción prolongada* se refleja en la *hipertrofi del músculo bronquial* y de las *glándulas submucosas* (Fig. 13.16).

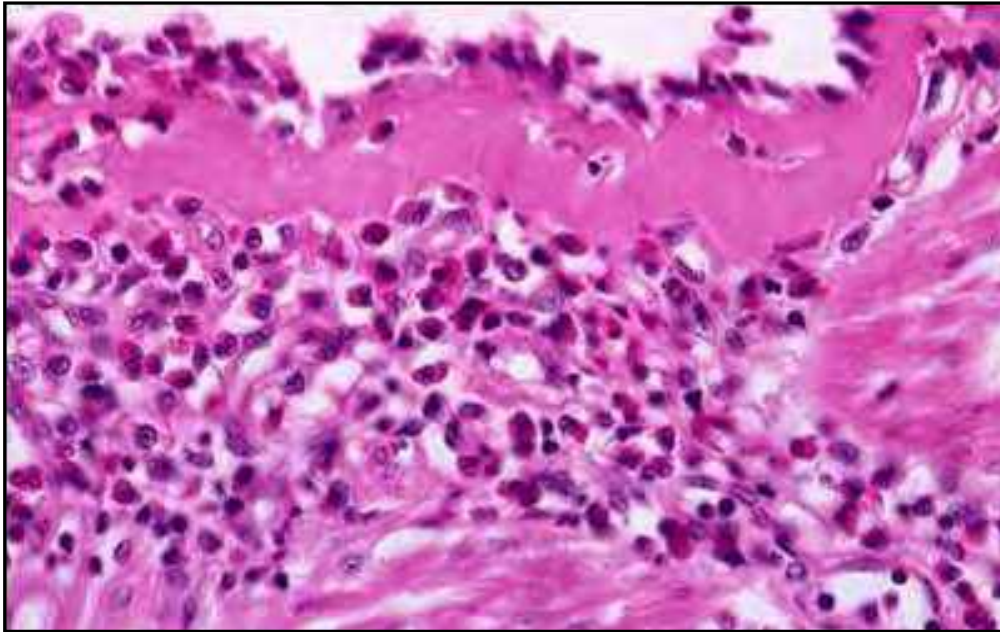


Fig. 13.16 Asma (Cornell Universal Medical College).

**2. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA):** *daño alveolar difuso*, *membranas hialinas*, *edema* y *necrosis de células alveolares y endoteliales* (Fig. 13.17).

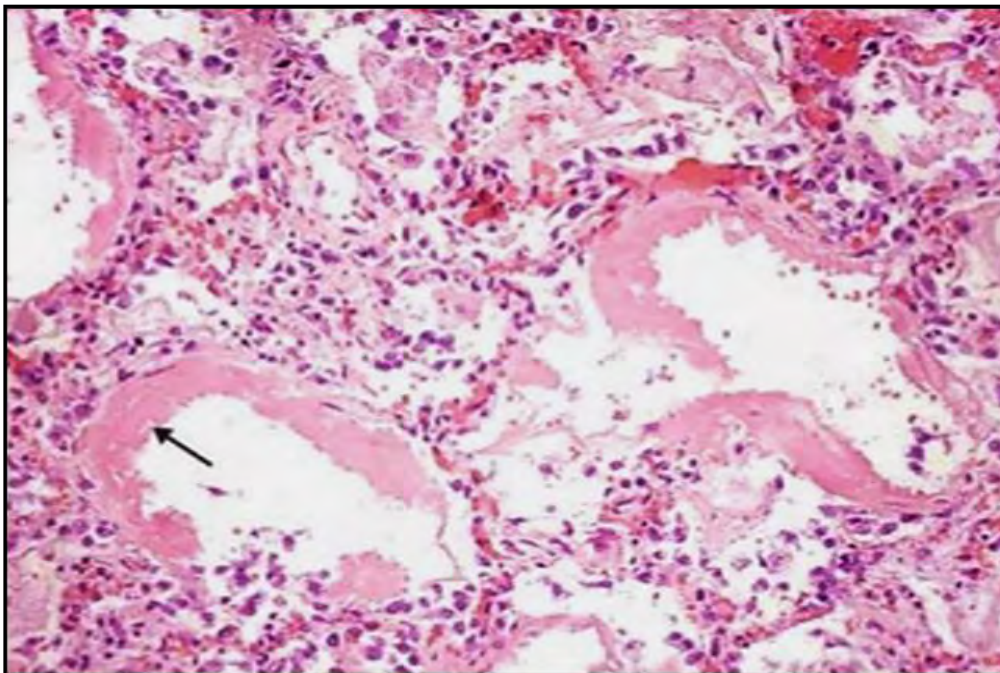


Fig. 13.17 Histopatología del SDRA (Slideshare).



3. **Bronquitis:** se presentan bronquios con *infiltrado inflamatorio*. *Aguda:* predominio de neutrófilos. *Crónica:* infiltrado mononuclear (Fig. 13.18).

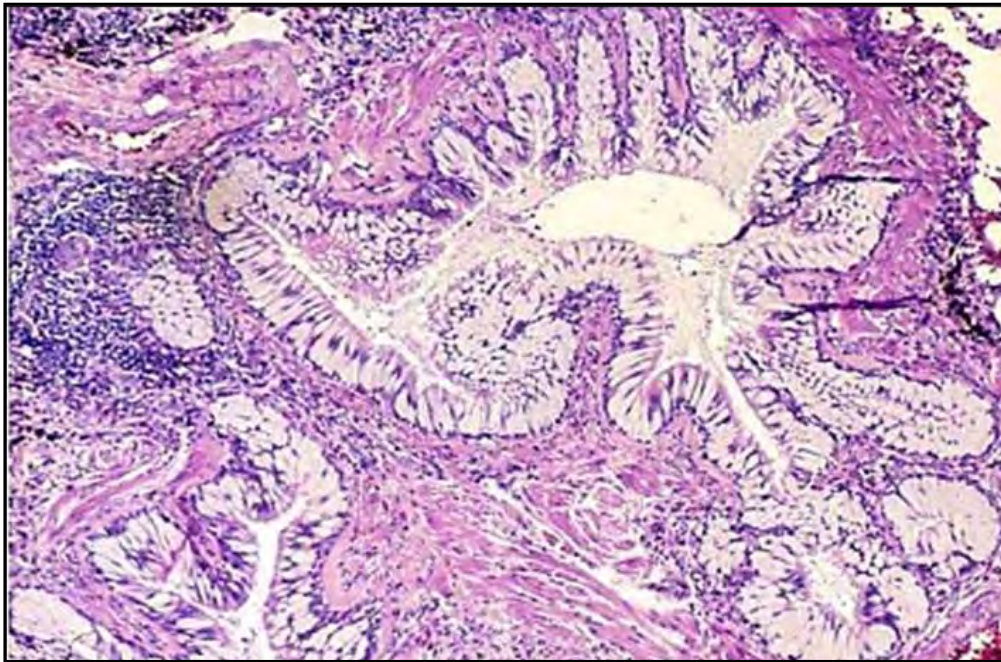


Fig. 13.18 Bronquitis crónica (Slideshare).

4. **Bronquiolitis:** presenta *infiltrados leucocitarios bronquiolares* (Fig. 13.19).

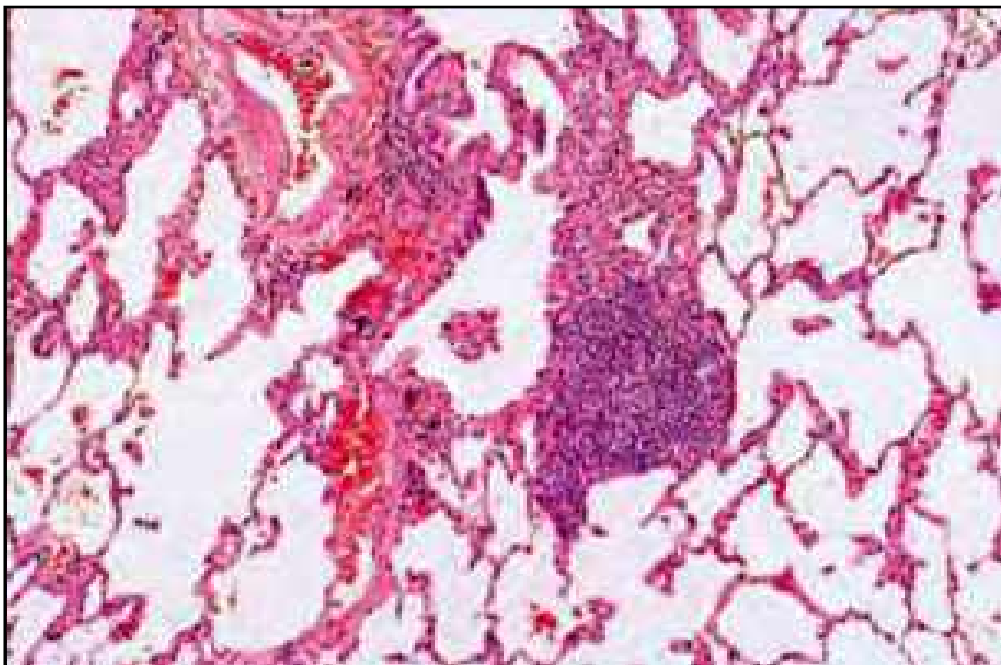


Fig. 13.19 Bronquiolitis linfocítica (SciELO).

En estadios más avanzados se produce *depósito de colágeno*, *proliferación de células tipo II* y *fibrosis organizada* en los casos más graves

5. **Sarcoidosis pulmonar:** muestra *granulomas epitelioides* con células mononucleares o macrófagos que se asemejan a células epiteliales, rodeados por un borde de linfocitos, y algunas células gigantes multinucleadas (Fig. 13.20).

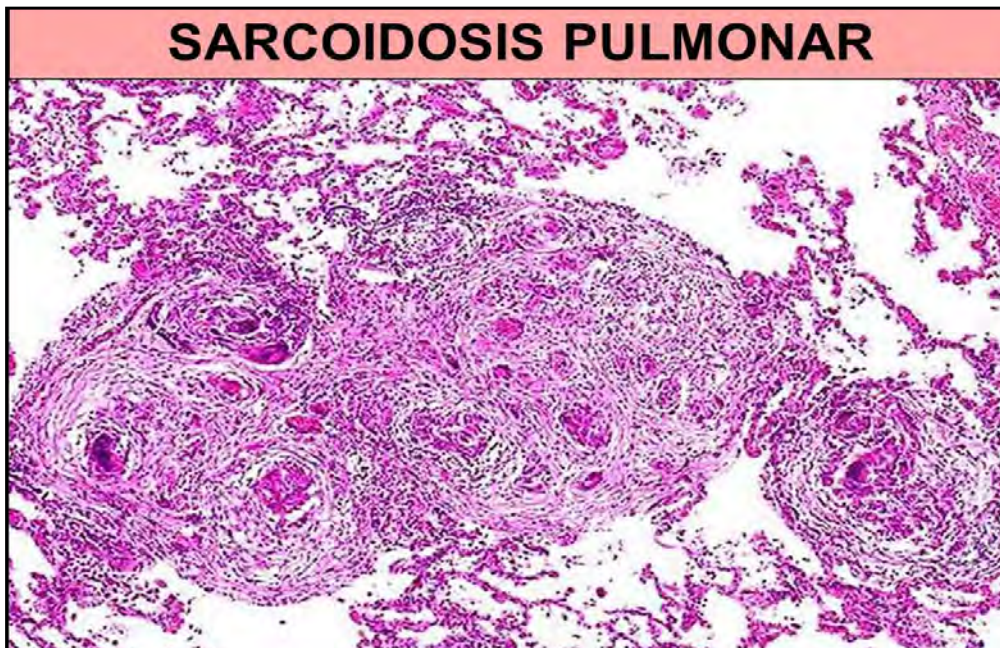


Fig. 13.20 Sarcoidosis pulmonar (Slideplayer).

6. **Histiocitosis X:** infiltrados de células de Langerhans (línea de monocito-macrófagos-células dendríticas) con un núcleo grande e inclusiones citoplasmáticas denominadas gránulos de Birbeck (Fig. 13.21).

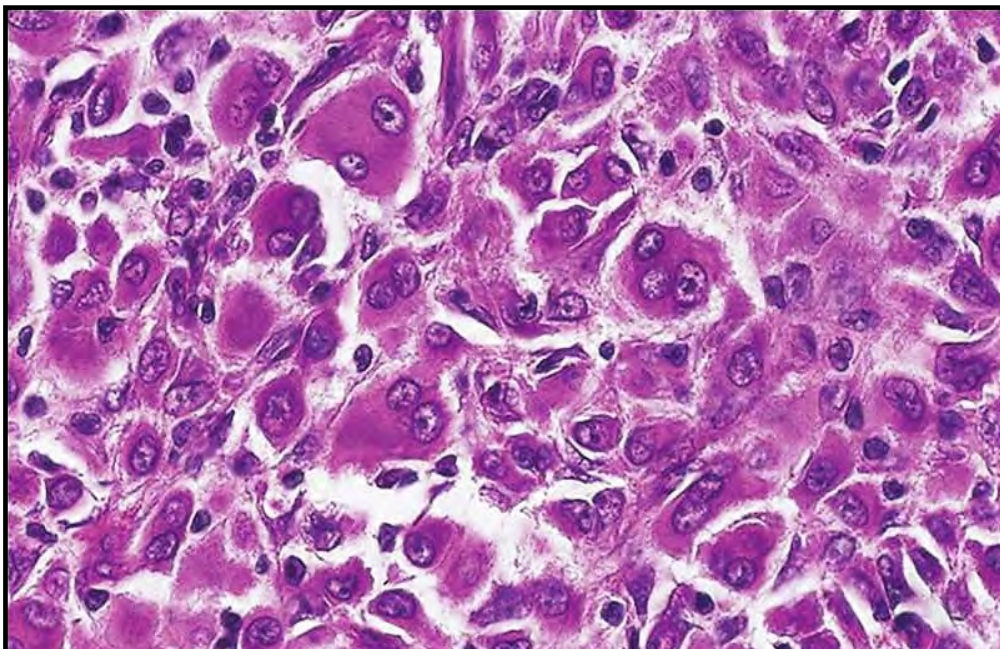


Fig. 13.21 Histiocitosis X (science direct.com).

7. **Amiloidosis pulmonar (AA):** es secundaria a estados de inflamación crónica e infección prolongada, siendo las enfermedades reumatológicas su causa principal.

Se detecta *proteína sérica amiloide A*. Es frecuente la afectación renal y poco frecuente a nivel pulmonar. Los depósitos amiloides se detectan con rojo Congo y luz polarizada (Fig. 13.22).

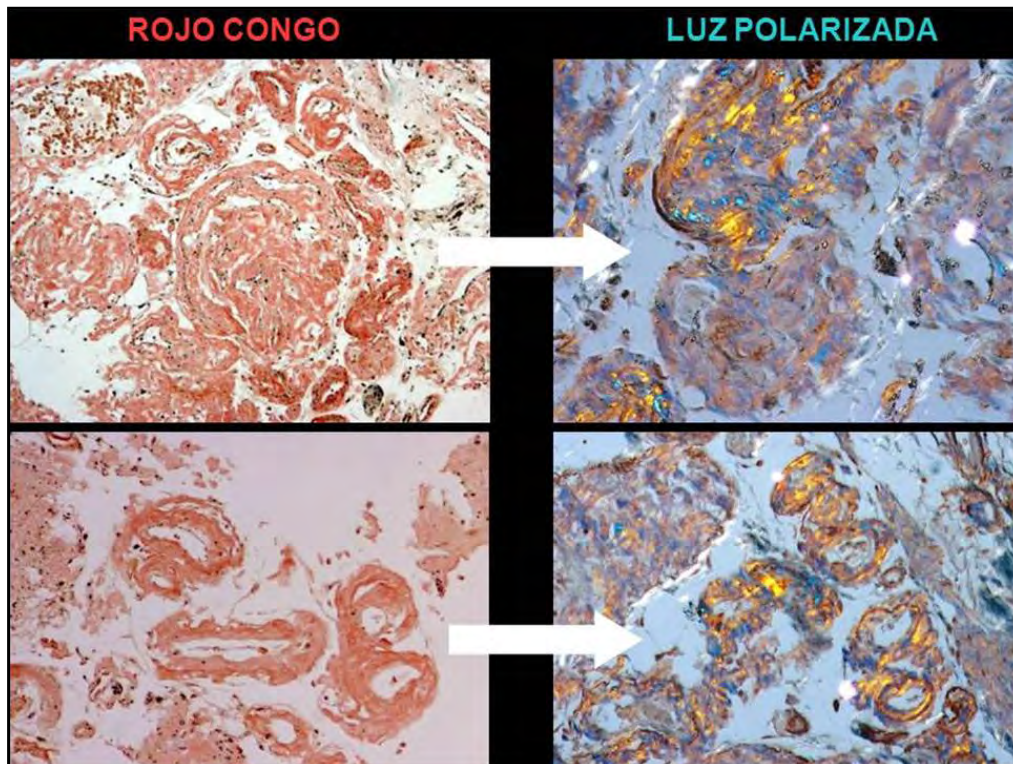


Fig. 13.22 Amiloidosis (slideshare).

8. Eosinofilia pulmonar: se ven *infiltrados difusos de eosinófilos* (Fig. 13.23).

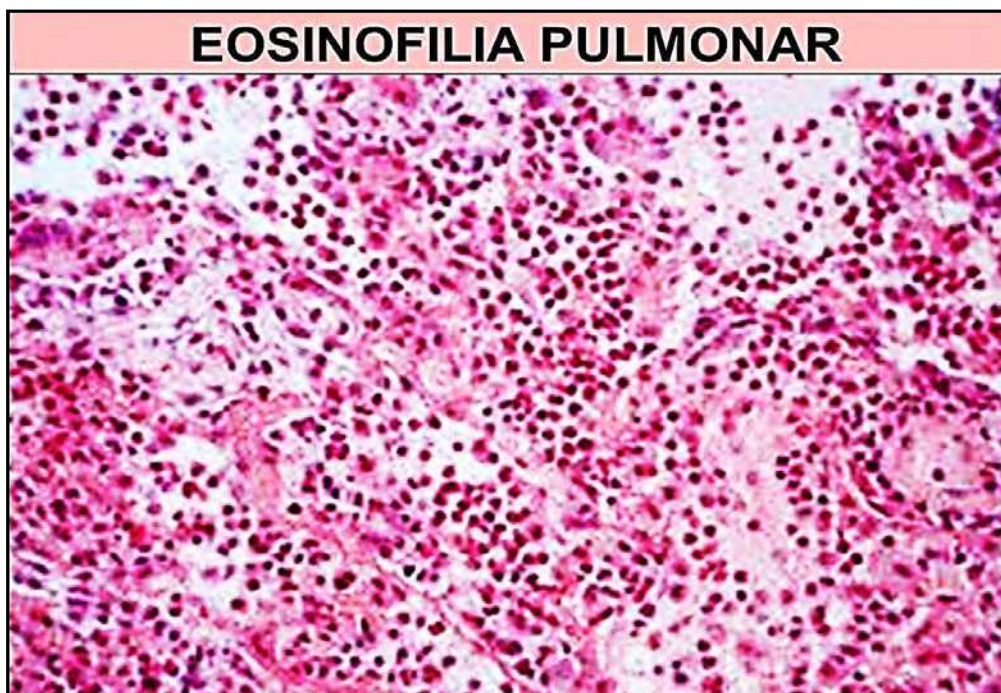


Fig. 13.23 Eosinofilia pulmonar (Scielo).

9. **Proteinosis alveolar:** muestra *acúmulos lipoproteicos intraalveolares* (§ 13.24).

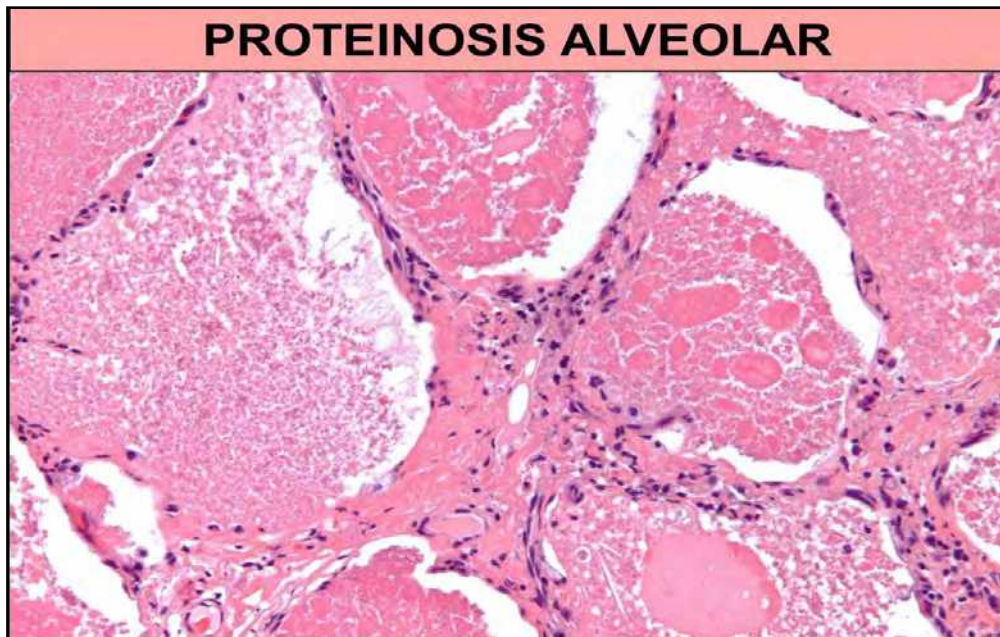


Fig. 13.24 Proteinosis pulmonar (Wikimedia).

10. **Alveolitis alérgica externa:** se observan *granulomas con presencia de histiocitos epitelioides y células gigantes de tipo cuerpo extraño* (§ 13.25).

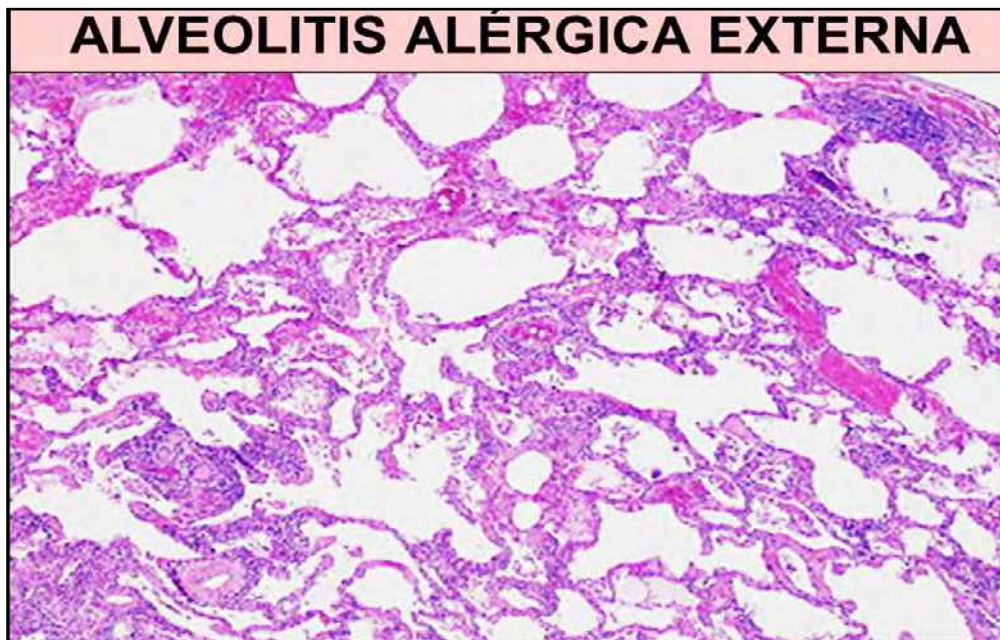


Fig.13.25 Alveolitis alérgica externa (Wikiwand).

11. **Edema pulmonar** (§ 13.26): abundante líquido intraalveolar/intersticial.

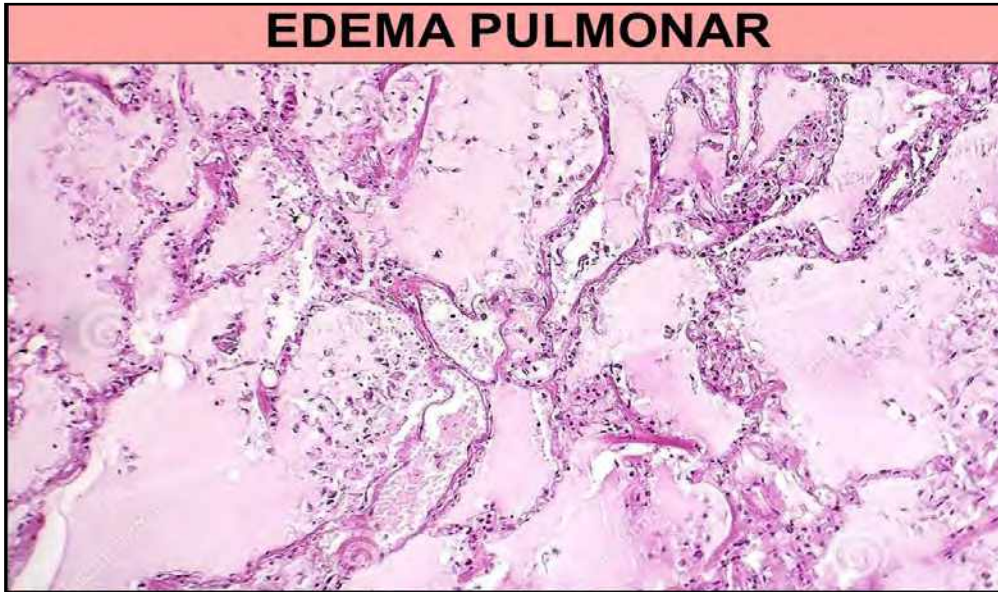


Fig. 13.26 Edema pulmonar (Dreamstime).

12. Hemorragia pulmonar: se ven hemorragias intraalveolares (Fig. 13.27).

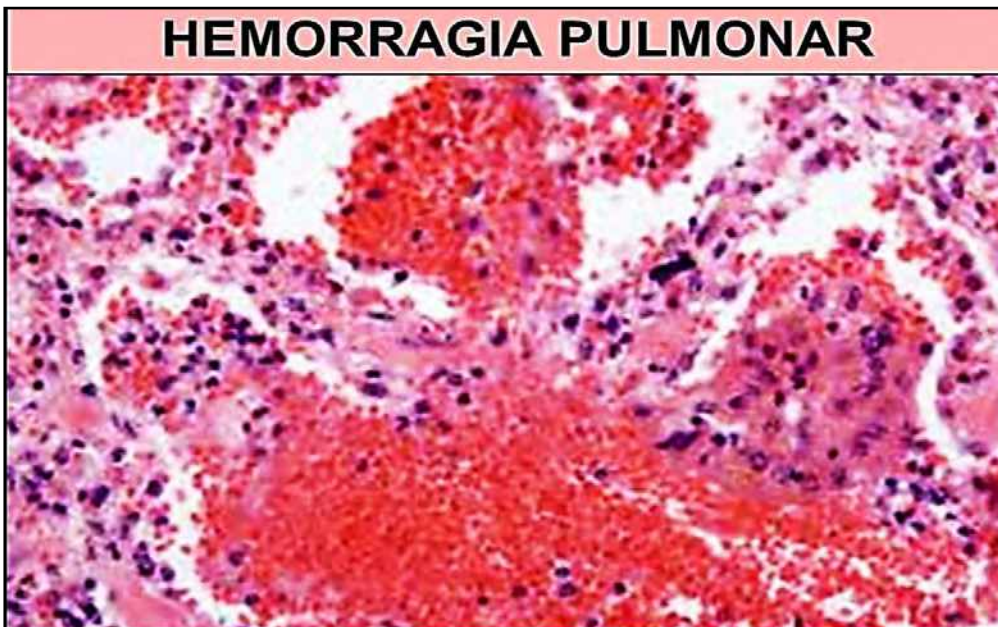


Fig. 13.27 Hemorragia pulmonar (Conganat).

13. Neumonía aguda: presenta infiltrado alveolar de PMN neutrófilos (Fig. 13.28).

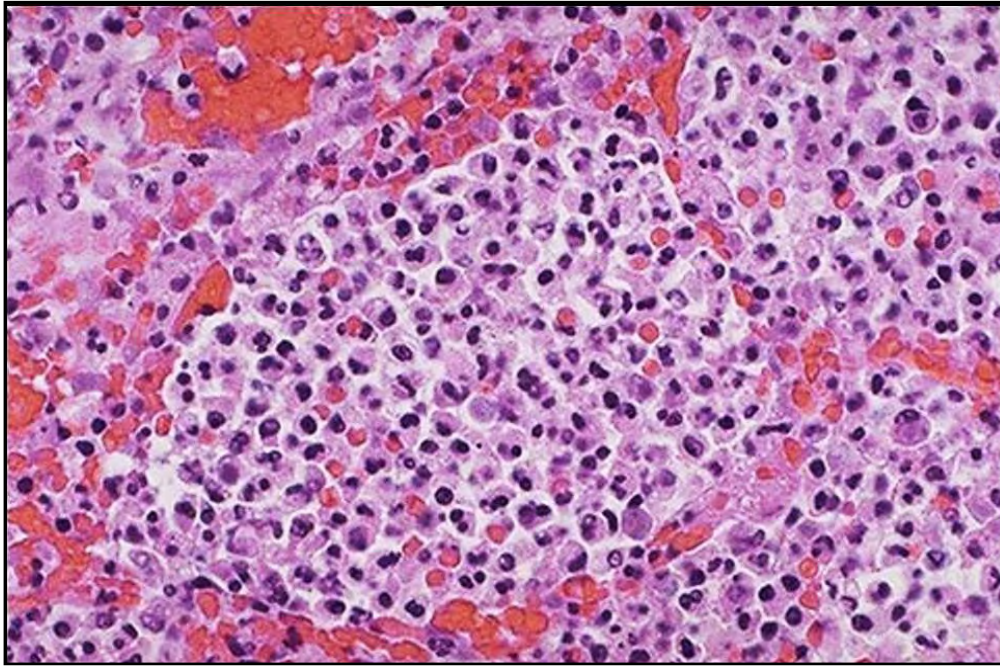


Fig. 13.28 Neumonía aguda (Slideplayer).

#### **Neumonía por coronavirus:**

Aún no se sabe si el coronavirus causa una enfermedad pulmonar que se debe a problemas en la sangre o una enfermedad en la sangre que causa problemas pulmonares. Existiría una incapacidad de los glóbulos rojos para transportar el oxígeno por todo el cuerpo lo que está causando la insuficiencia orgánica. Esta afirmación está avalada con el hallazgo de trombos de fibrina en los pequeños vasos pulmonares.

La partícula viral entra al cuerpo a través de la boca, pasa al sistema respiratorio y finalmente a los alvéolos. El virus utiliza los receptores de las células alveolares. Entra a la célula, y a partir de ese momento comienza a duplicar su material genético con el objetivo de dividirse, de amplificarse y generar nuevas partículas que rompen la célula. En ese momento, numerosas células del sistema inmune comienzan a llegar al sitio y esto genera una tormenta de citoquinas.

**14. Tuberculosis (TBC):** presenta granulomas caseificantes con células de Langhans (núcleos en herradura), fibroblastos, células epitelioides y corona linfocitaria (Fig. 13.29).

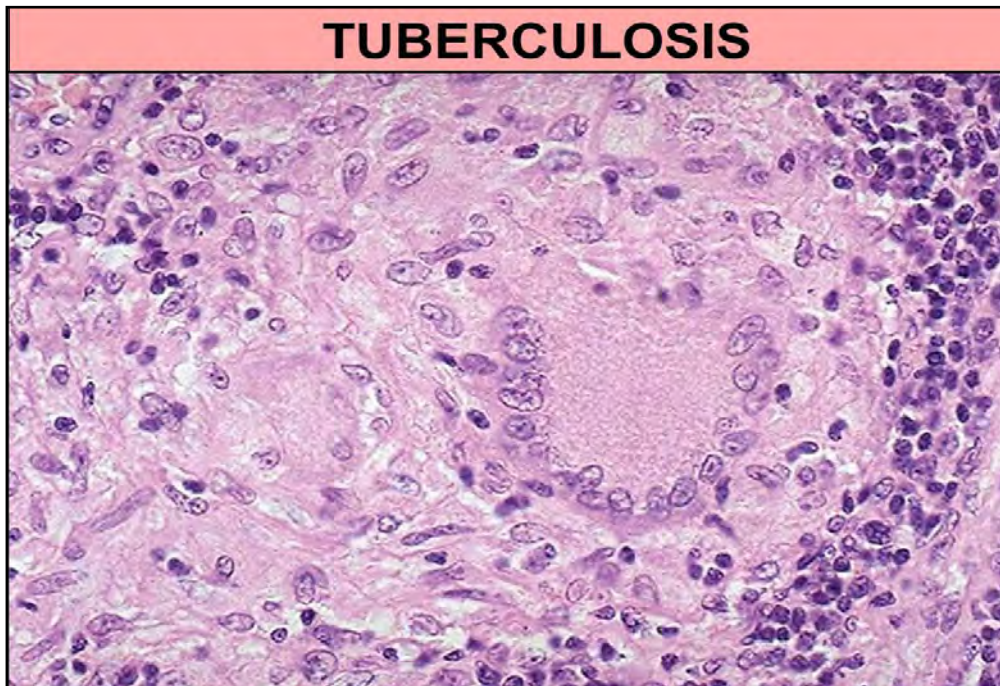


Fig. 13.29 TBC (Histopatología).

15. **Asbestosis:** se observan pequeños nódulos fibrosos de aspecto reticulado (Fig. 13.30).

**ASBESTOSIS**  
Patología

- Las lesiones afectan el *tejido peribronquial*, especialmente en lóbulos inferiores.
- Se pueden observar pequeños nódulos difusos de aspecto fibroso y reticulado.
- Rara vez se ven masas confluyentes voluminosas de fibrosis.

Fig. 13.30 Asbestosis: patología (slideshare).

16. **Silicosis:** nódulo silicótico con capas de colágeno en bulbo de cebolla (Fig. 13.31).



Fig. 13.31 Silicosis: nódulo silicótico (MSD).

17. **Fibrosis pulmonar idiopática:** presenta cuatro características (Fig. 13.32): Fibrosis intersticial en parches, cicatrización intersticial, panalización y focos de fibroblastos.

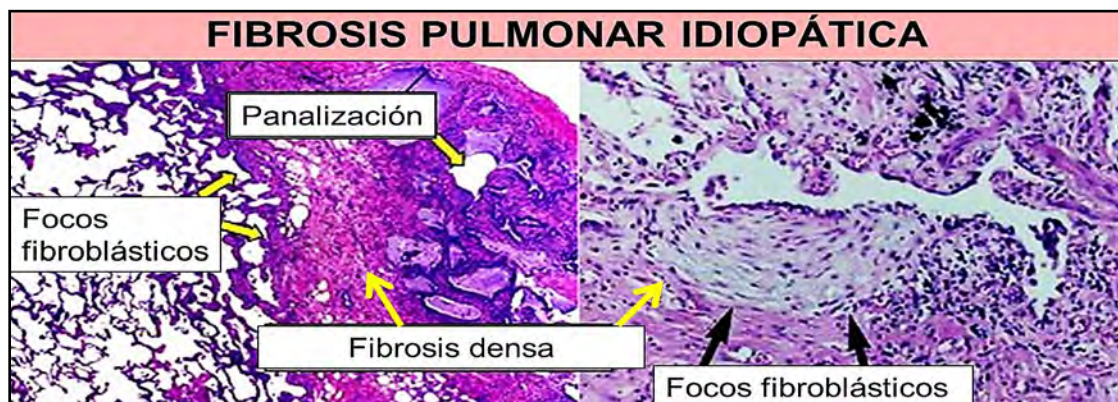


Fig. 13.32 Fibrosis pulmonar idiopática (es. wikipedia).

18. **Neumonía intersticial aguda (NIA):** luego de la fase aguda el exudado se organiza y hay proliferación de fibroblastos, que lleva a una fibrosis intersticial (Fig. 13.33).



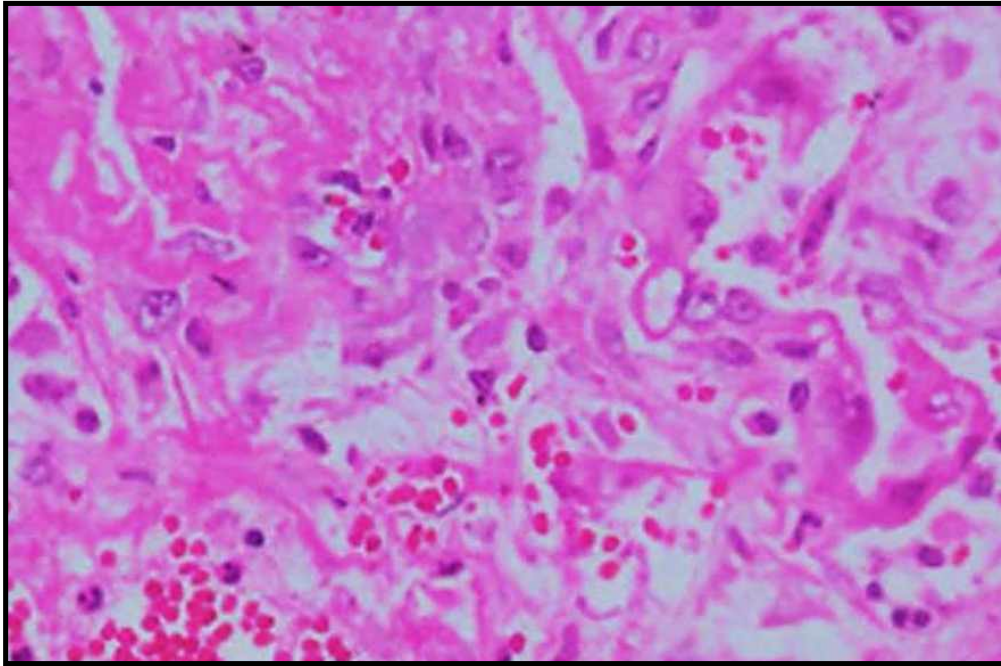


Fig. 13.33 Neumonía intersticial aguda (sciencedirect.com).

19. Neumonía intersticial linfoide: (Fig. 13.34): presenta un infiltrado linfocitario polimorfo intersticial, difuso y multifocal.

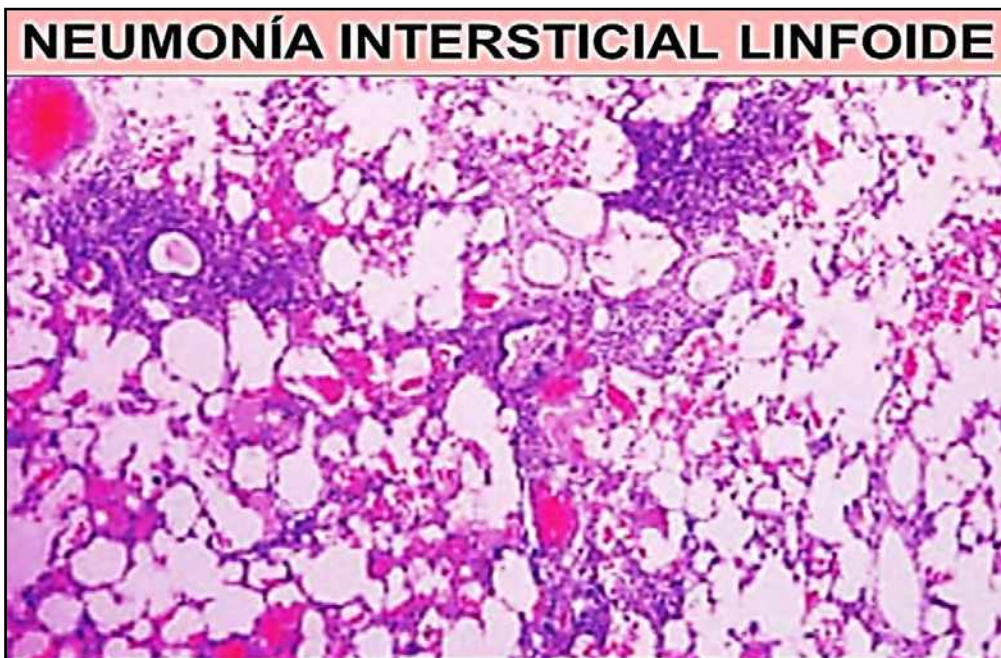


Fig. 13.34 Neumonía intersticial linfoide (Scielo).

20. Neumonía intersticial criptogénica (Fig. 13.35): se ve una neumonía organizada con gran fibrosis. Hay reparación tisular inespecífica con ocupación de los espacios aéreos distales por yemas de tejido fibroinflamatorio laxo que se extiende de un alvéolo a otro a través de los poros de Kohn, ocasionando una distribución de la afectación parcheada en torno a pequeñas vías aéreas. Deben buscarse

microabscesos de eosinófilos y microgranulomas para descartar neumonía eosinófila y neumonitis por hipersensibilidad.

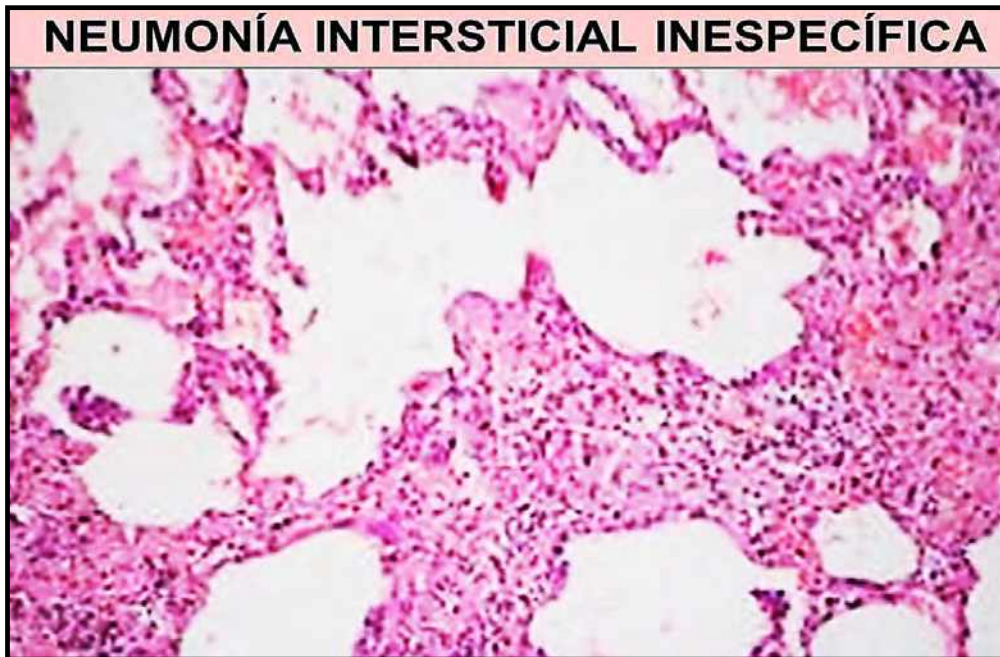


Fig. 13.35 Neumonía intersticial criptogénica (Scielo).

21. **Neumonía intersticial inespecífica:** no encaja en ningún patrón de las neumonías intersticiales. Presenta: aumento del intersticio, inflamación y fibrosis (Fig. 13.36).

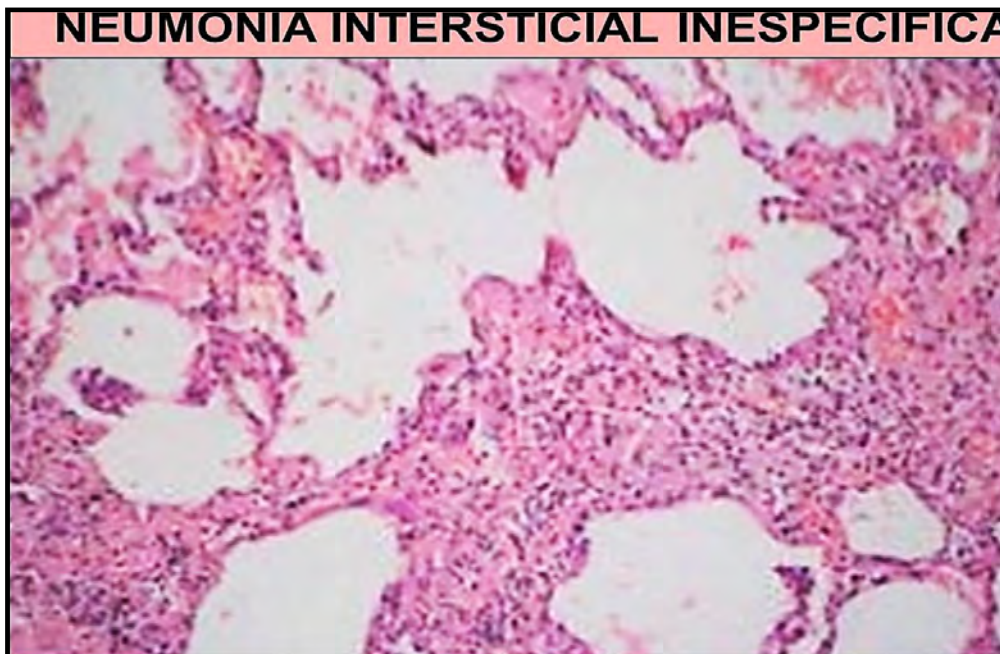


Fig. 13.36 Neumonía intersticial inespecífica (Scielo).

22. **Neumonía intersticial descamativa:** presenta acúmulos de macrófagos en los espacios intraalveolares con fibrosis intersticial mínima. Se forman pseudopólipos (Fig. 13.37)



Fig. 13.37 Neumonía intersticial descamativa (Slideshare).

23. **Neoplasias pulmonares:** A. **Adenocarcinoma pulmonar (29%)** (Fig. 13.38): presenta células binucleadas con mucina. **Tipos:** papilar, tubular o acinoso.

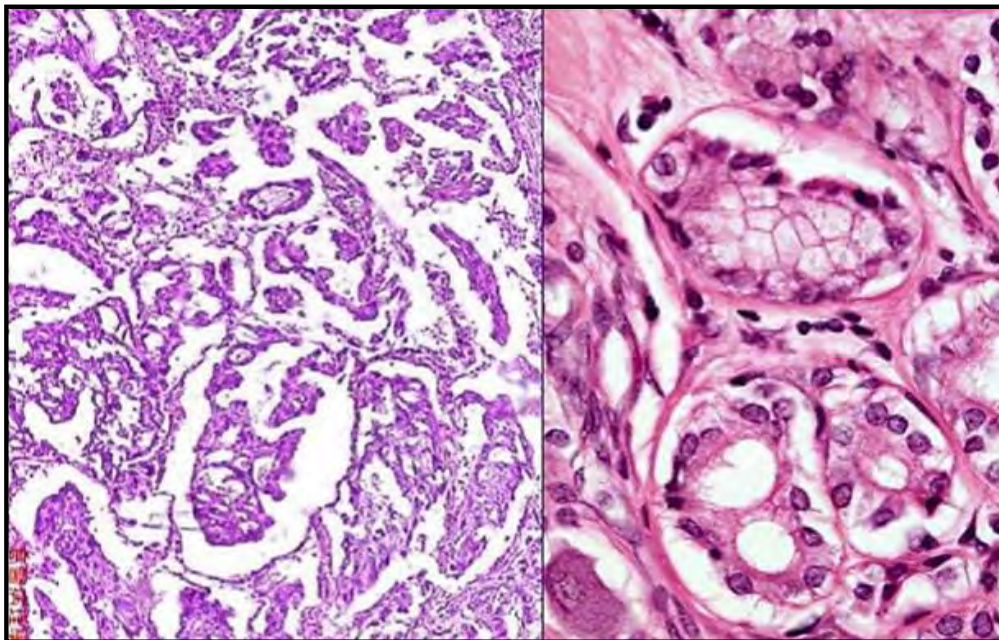


Fig. 13.38 Adenocarcinoma pulmonar (slideshare).

B. **Carcinoma escamoso o epidermoide (31%):** presenta una diferenciación epitelial semejante a la epidermis cutánea, término quizá más genérico que el de escamoso que se refiere al estrato espinoso cutáneo (capa de Malpighi) (Fig. 13.39).

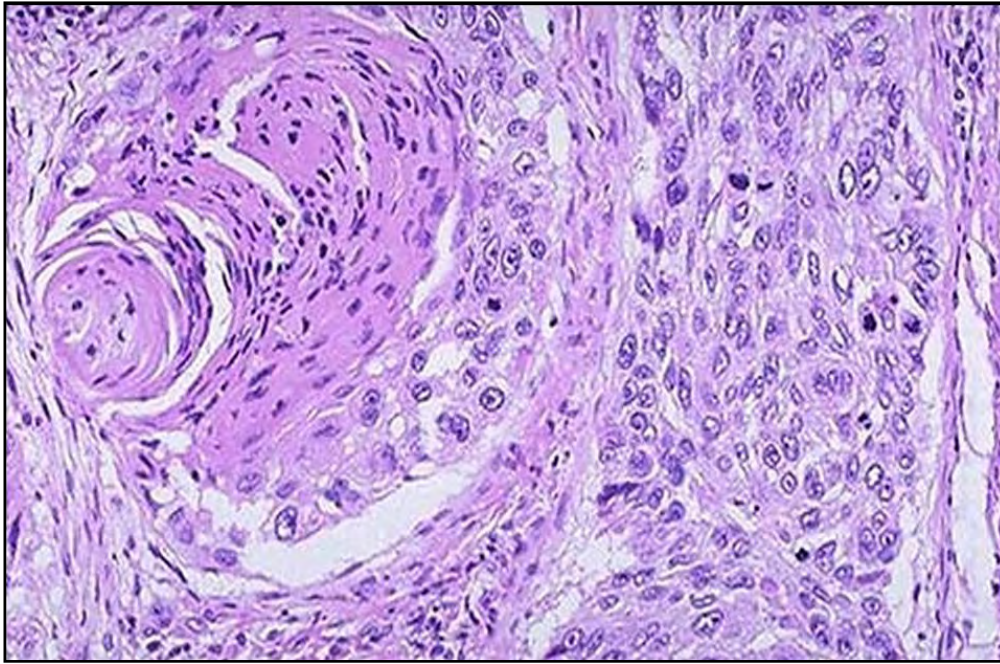


Fig. 13.39 Carcinoma pulmonar escamoso (slideshare).

**C. Carcinoma de células pequeñas o tipo granos de avena o avenular (15-25%):** se observan células pequeñas que contienen densos gránulos neurosecretorios con hormonas neuroendocrinas (Fig. 13.40).

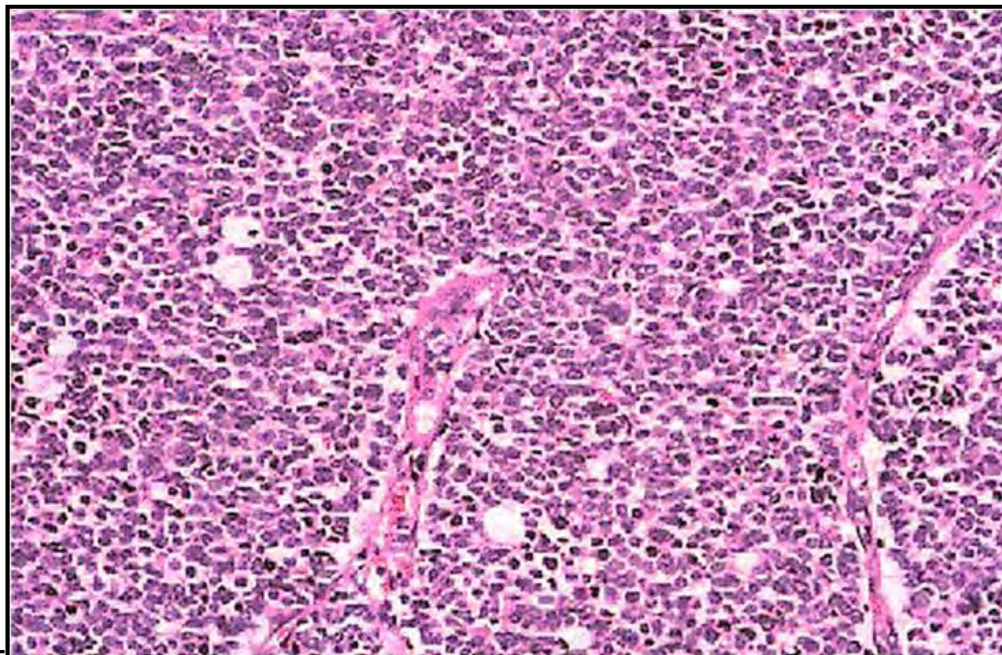


Fig. 13.40 Carcinoma pulmonar avenular (blog.spot).

**D. Carcinoma de células grandes (11%) (Fig. 13.41):** está formado por células grandes poligonales, con núcleo grande vesicular con nucléolo prominente. Algunos tienen mucina intranuclear. El citoplasma es abundante. Algunas células son pleomórficas, PAS (+). Existen distintos tipos de carcinoma de células grandes:

- Carcinoma de células gigantes (células multinucleares).
- Carcinoma de células claras.
- Carcinoma de células fusiformes.

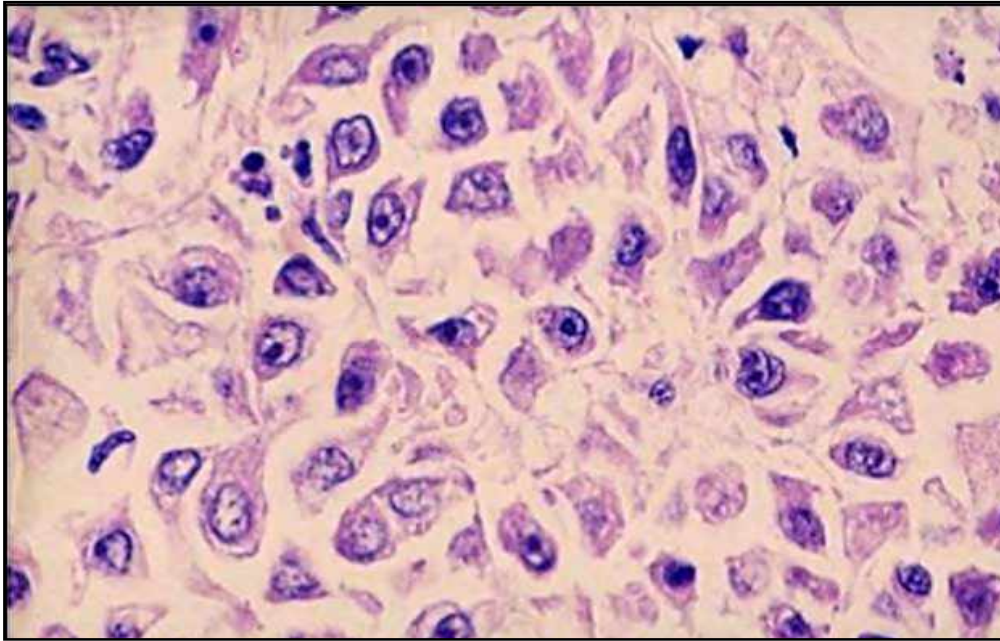


Fig. 13.41 Carcinoma pulmonar de células grandes poligonales (slideshare).

**E. Carcinoide (2%) (Fig. 13.42):** los tumores *carcinoides típicos y atípicos* se caracterizan por su arquitectura organoide, con morfología uniforme. Están constituidos por células moderadamente eosinófilas con núcleos de cromatina fiamente granular. Los nucleolos son poco prominentes. Pueden presentarse con múltiples patrones histológicos: trabecular, glandular, acinar, folicular, papilar, esclerosante y difuso. La celularidad puede adoptar morfología oncocítica acinar, en anillo de sello o producir mucina. Los carcinoides atípicos se caracterizan por presentar mayor actividad mitótica, pleomorfismo nuclear, hiper cromatismo y alteración de la relación núcleo-citoplasmática, aumento de I. Tanto en los carcinoides típicos como en los atípicos puede observarse invasión vascular. Las células del tumor carcinoide se reconocen por su capacidad de captar o reducir las sales de plata, es decir, son argirófilas o argentafines y específicamente tienen un potencial endocrino al poder secretar serotonina, 5-hidroxitriptófano, calcicreínas, histamina, prostaglandinas, ACTH, insulina, MSH, catecolaminas, PTH, gonadotropinas y sustancia P.

Cuadro 13.5 Carcinoide típico y atípico.

Aspectos histológicos y clínicos	Carcinoide típico	Carcinoide atípico
Patrón organoide/trabecular	Sí	Sí
Mitosis	Raras	Aumentadas, +10/10CGA
Necrosis	No	Sí
Pleomorfismo nuclear	No/mínimo	Sí
Metástasis en ganglios linf.	5-15%	40-48%
Metástasis a distancia	Raras	20%
SV libre de enfermedad 5 a.	100%	69%
SV libre de enfermedad 10 a.	87%	52%

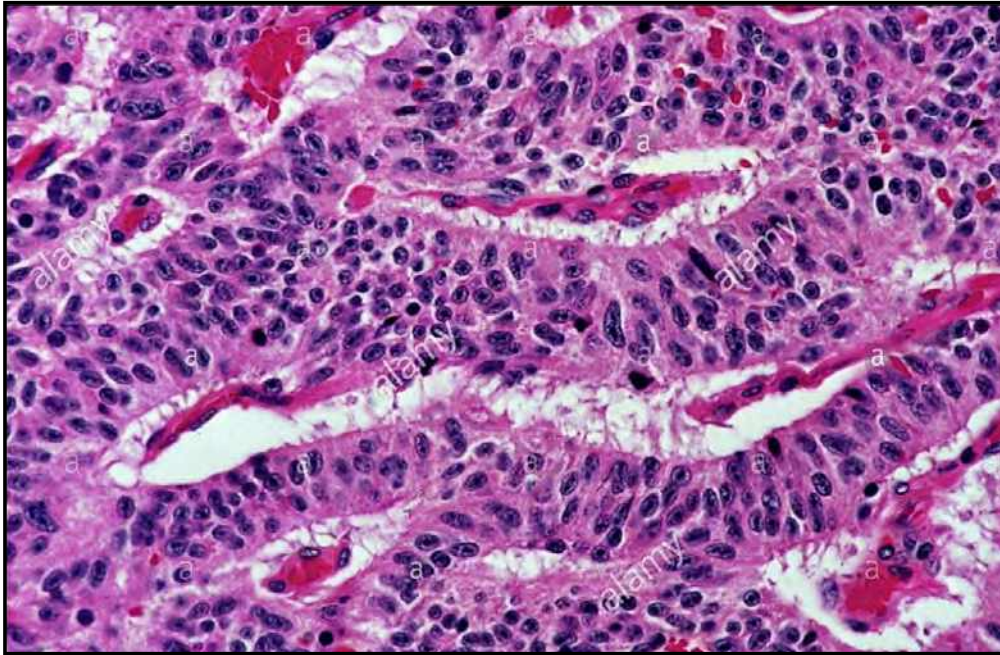


Fig. 13.42 Carcinoide pulmonar (alamy).

## Referencias

- Cónsole GM, Vidal AS. Atlas de Histología. Ed. Journal.
- Robbins. Patología humana. Ed. Elsevier.
- Ross- Pawlina. Histología. Texto y Atlas. Ed. Panamericana.
- Sobotta-Welsch. Histología. Ed. Panamericana.
- Sternberg SS. Histology for Pathologists. Ed. Raven Press.
- Stevens A, Lowe J. Texto y Atlas de Histología. Ed. Mosby.

### PRINCIPALES ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

#### Principales enfermedades respiratorias:

1. Asma.
2. Bronquitis.
3. Bronquiolitis.
4. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).
5. Sarcoidosis pulmonar.
6. Histiocitosis X pulmonar.
7. Eosinofia pulmonar.
8. Proteinosis alveolar.
9. Amiloidosis pulmonar.
10. Alveolitis alérgica externa (AAE).
11. Enfermedades vasculares pulmonares: edema, hemorragia, embolia pulmonar.
12. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
13. Fibrosis quística pulmonar.
14. Infecciones pulmonares: neumonía, bronconeumonía.
15. Tuberculosis (TBC) pulmonar.
16. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID):
  - A. Colagenosis pulmonares: esclerodermia, lupus.
  - B. Asociadas a fármacos.
  - C. Neumoconiosis:
    - Asbestosis.
    - Silicosis.
  - D. Neumopatías intersticiales idiopáticas (NII):
    - a. Fibrosis pulmonar: idiopática (FPI) y no idiopática (noFPI):
    - b. Neumonía intersticial aguda (NIA).
    - c. Neumonía intersticial linfocítica (NIL).
    - d. Neumonía organizada criptogénica (NOC).
    - e. Neumonía intersticial inespecífica (NII).
    - f. Neumonía intersticial descamativa (NID).
  - E. Neumonía por coronavirus.
17. Cáncer de pulmón (CP).

**1. Asma:** inflamación crónica de las vías respiratorias. En el ataque de asma, los músculos que rodean las vías respiratorias se tensionan y su revestimiento se inflama, reduciéndose la cantidad de aire que puede pasar la vía aérea (Fig. 14.1).

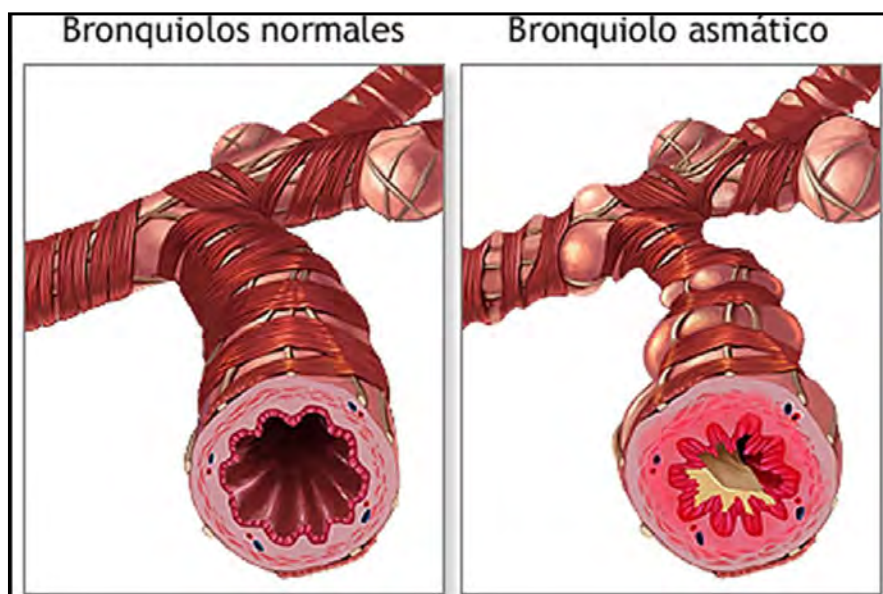


Fig. 14.1 Asma (ADAM).

**Etiología:** en personas sensibles se desencadena ante alérgenos: ácaros del polvo, caspa de perros y gatos, plumas de aves, hongos, frío, tabaco, estrés.

**Clasificación del asma según los niveles de gravedad:**

- **Intermitente:** síntomas < 1 vez por semana con exacerbaciones leves. Síntomas nocturnos no menos de 2 veces por mes. VEF1 y/o PFE  $\geq$  80% y una variabilidad < 20%. - **Persistente leve:** síntomas > 1 vez por semana, pero < 1 vez por día. Las exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño. Síntomas nocturnos > 2 veces por mes. VEF1 y/o PFE  $\geq$  80% y una variabilidad < 20%-30%.

- **Persistente moderada:** síntomas diarios. Las exacerbaciones pueden afectar la actividad y el sueño. Síntomas nocturnos > 1 vez por semana. VEF1 y/o PFE 60%-80% con una variabilidad > 30%.

- **Persistente grave:** síntomas diarios. Las exacerbaciones son frecuentes. Síntomas nocturnos frecuentes. Limitación de la actividad y el sueño. VEF1 y/o PFE < 60% con una variabilidad > 30%.

**Clínica: los 4 síntomas más característicos del asma son:**

1. Disnea.
2. Sibilancias.
3. Tos.
4. Opresión torácica.

**Diagnóstico:** clínica, **espirometría, flujo pico espiratorio.**

Tratamiento (Fig. 14.2):

- **Preventivo:** se deben identificar los alérgenos que inician la crisis.

- **Sintomático:**

- **Antiinflamatorios:** corticoides, antileucotrienos.

- **Broncodilatadores:** agonistas adrenérgicos  $\beta$ , anticolinérgicos, metilxantina. *Agonistas  $\beta$  de corta duración:* salbutamol, levalbuterol, terbutalina y bitolterol.

*Agonistas  $\beta_2$  de larga duración:* salmeterol, formoterol, bambuterol y albuterol. Combinaciones de estos agonistas  $\beta_2$  de acción prolongada con esteroides inhalados.

**Objetivos del tratamiento del asma:**

- Educación para formar un equipo “paciente-familia-médico”.
- Medidas para evitar los factores desencadenantes o de control ambiental.
- Evaluación-monitoreo de la gravedad del asma valoración de la función pulmonar.
- Planes de medicación para el tratamiento controlador y el episodio agudo.



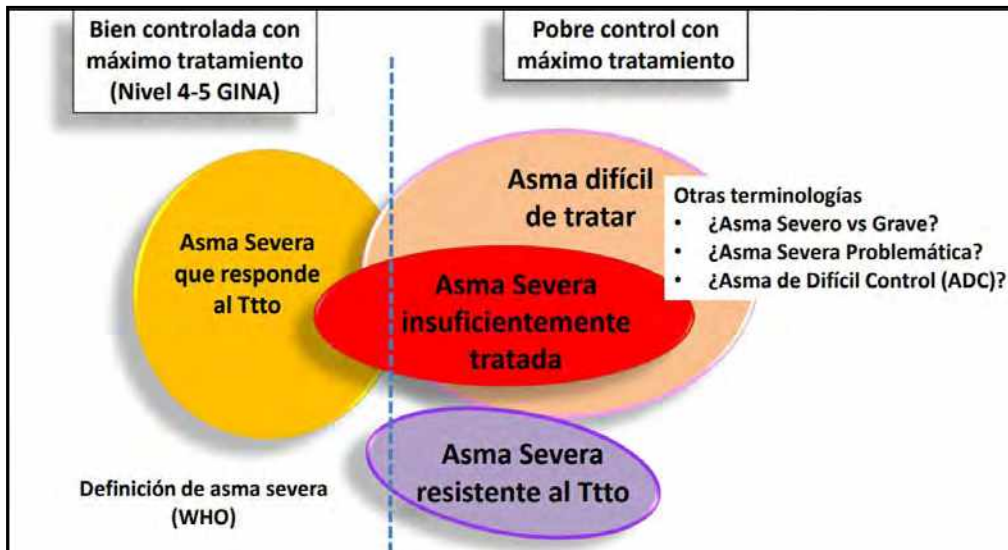


Fig. 14.2 Asma: respuesta al tratamiento (Fitzpatrick et al.).

2. **Bronquitis:** inflamación del revestimiento bronquial con secreción mucosa espesa. La bronquitis puede ser *aguda o crónica* (Fig. 14.3).

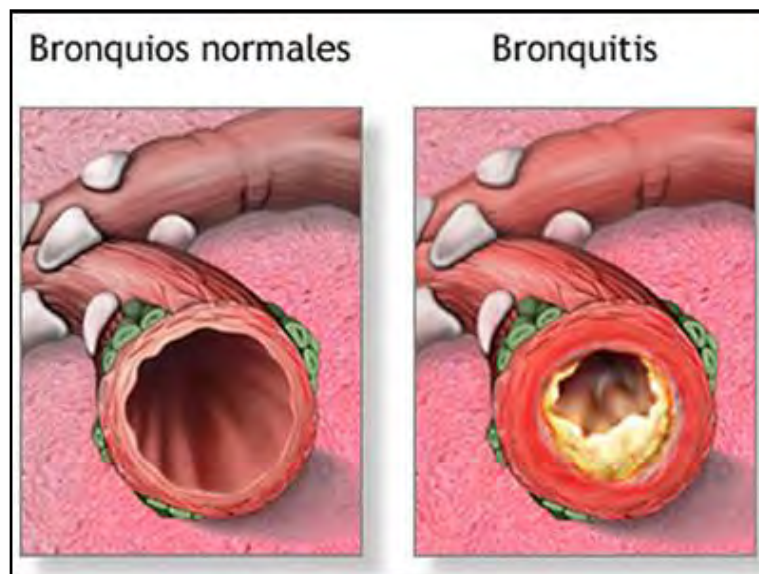


Fig. 14.3 Bronquitis (ADAM).

**Etiología:** bacterias, virus, tabaco, contaminación ambiental, tabaco.

**Clínica:** tos, mucosidad (transparente, blanca, amarillenta o verde), fatiga, dificultad para respirar, fiebre, escalofríos, molestia en el pecho.

**Tratamiento:** hidratación, antitérmicos, antibióticos, broncodilatadores.

3. **Bronquiolitis:** inflamación aguda de las vías aéreas inferiores (*bronquiolos*). Afecta a los más pequeños (bebés < 6 meses), y frecuente en los meses fríos (Fig. 14.4).

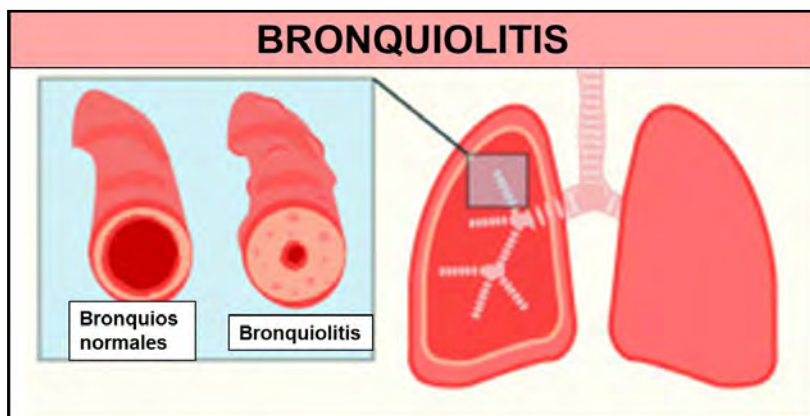


Fig. 14.4 Bronquiolitis (Dr. Alvarado).

**Etiología:** virus. El virus respiratorio sincicial (VRS) es muy frecuente, afecta a niños a los 2 años y los brotes de la infección aparecen en invierno.

**Clínica:** tos, disnea, fiebre, anorexia, taquipnea, cianosis.

**Tratamiento:** oxigenoterapia, succión nasal, hidratación, antivirales. El uso de corticoides es una medida controvertida.

**4. Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA):** provoca una insuficiencia respiratoria grave y se debe *edema pulmonar* no cardiogénico, causado por aumento de permeabilidad de la barrera alveolo - capilar.

- **SDRA pulmonar o primario:** ocurre por agresión alveolar directa, la cual puede estar ocasionada por neumonía, aspiración de contenido gástrico o contusión pulmonar.

- **SDRA extrapulmonar o secundario:** hay una injuria pulmonar indirecta como complicación de un enfermedad sistémica: sepsis, trauma severo con shock, pancreatitis aguda. El SDRA muestra daño pulmonar agudo con infiltrados bilaterales difusos bilaterales. Se desarrolla en 72 horas y presenta mortalidad elevada (Fig. 14.5).

### SÍNDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA

- El distress respiratorio agudo es un síndrome caracterizado por **edema pulmonar no cardiogénico** debido a la alteración de la permeabilidad de la membrana capilar pulmonar.
- Se presenta con insuficiencia respiratoria grave, infiltrados pulmonares bilaterales difusos y disminución de la distensibilidad pulmonar.
- Este síndrome se desarrolla en unas **72 horas**, sus causas son numerosas, puede tener origen pulmonar o extrapulmonar y su mortalidad es elevada.



Fig. 14.5 SDRA (Slideshare).

**Fisiopatología:**

- *Injuria endotelial pulmonar:* con aumento de la permeabilidad vascular y pasaje de líquido rico en proteínas, células y macromoléculas al espacio alveolar donde inactivan el surfactante, formando las típicas membranas hialinas.

- *Barrera epitelial:* se activa una respuesta inflamatoria con secreción de TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , e IL-6, con neutrófilos y pasaje hacia los espacios alveolares.

- *Resolución:* aparece luego de 4-7 días de la fase exudativa, con reabsorción del edema y remoción de las membranas hialinas.

**Clínica:** cuadro de insuficiencia respiratoria.

**Diagnóstico:** Rx de tórax, gasometría.

**Tratamiento:** administración de oxígeno, ventilación mecánica; control de líquidos; prevención y tratamiento de las infecciones; analgésicos; evitar coágulos sanguíneos en las piernas y en pulmones; minimizar el refljo gástrico; sedación.

**5. Sarcoidosis pulmonar:** enfermedad de causa desconocida y frecuente en jóvenes. La sarcoidosis presenta granulomas no caseificantes que pueden evolucionar a la fibrosis pulmonar (Fig. 14.6).

**SARCOIDOSIS PULMONAR**

**Definición**

- Enfermedad de causa desconocida que afecta diferentes órganos: (piel, hígado, ojos, bazo o el corazón).

**Características**

- Frecuente en pacientes jóvenes
- Aparición en zona intersticial del pulmón de "granulomas no caseificantes"
- Estadios avanzados puede provocar fibrosis pulmonar.
- El diagnóstico por de los órganos afectados con visualización de los granulomas típicos.

The slide includes a histological image of a granuloma circled in yellow and a chest X-ray with a red dot indicating a granuloma.

Fig. 14.6 Sarcoidosis pulmonar (Slideshare).

**Clínica:** disnea de esfuerzo, tos seca, sibilancias

**Diagnóstico Rx:** en el cuadro 14.1 se ubican los estadios radiológicos de la sarcoidosis:

Estadio 0	Rx de tórax normal
Estadio I	Adenopatías mediastínicas
Estadio II	Adenopatías y afectación parenquimatosa
Estadio III	Afectación parenquimatosa
Estadio IV	Fibrosis pulmonar

- Ganglios intratorácicos que pueden calcificarse (imágenes en cáscara de huevo).
- Aumento bilateral de hilios.
- Infiltrados reticulonodulares bilaterales simétricos (Fig. 14.7).

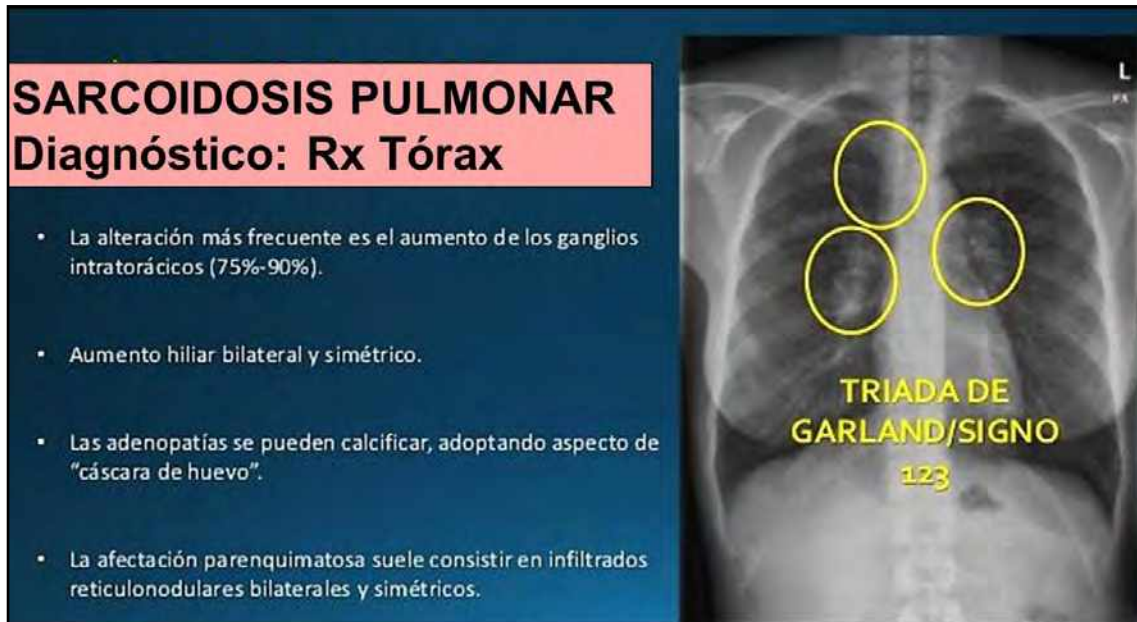


Fig. 14.7 Rx de tórax de la sarcoidosis pulmonar (Slideshare).

**Tratamiento:** ventilación mecánica; bloqueantes neuromusculares; oxigenación.

**6. Histiocitosis X o histiocitosis de células de Langerhans pulmonar:** enfermedad intersticial poco común que afecta sobre todo a adultos jóvenes (20-40 años).

**Etiología:** desconocida.

**Clínica:** tos, disnea, fiebre, pérdida de peso.

**Diagnóstico Rx:** se ven infiltrados retículo-nodulares en campos medios y superiores del pulmón, quistes o patrón de panal de abeja (Fig. 14.8).



Fig. 14.8 Histiocitosis X: Rx de tórax (Elsevier).

**Tratamiento:** cese del hábito tabáquico; tratamiento inmunosupresor con corticoides y agentes citotóxicos con un valor limitado, sólo en los pacientes con grandes opacidades nodulares podrían estar indicados.

**7. Eosinofia pulmonar** (Infiltrado pulmonar con eosinofia; síndrome de Loeffler; neumonía eosinofílica; neumonía eosinofílica): agrupa un conjunto de entidades que comparten la presencia de infiltrados pulmonares y un incremento del número de eosinófilos en sangre periférica o tejido pulmonar (Fig. 14.9). La presencia de eosinófilos es fundamental y puede ser un marcador muy útil para el diagnóstico.

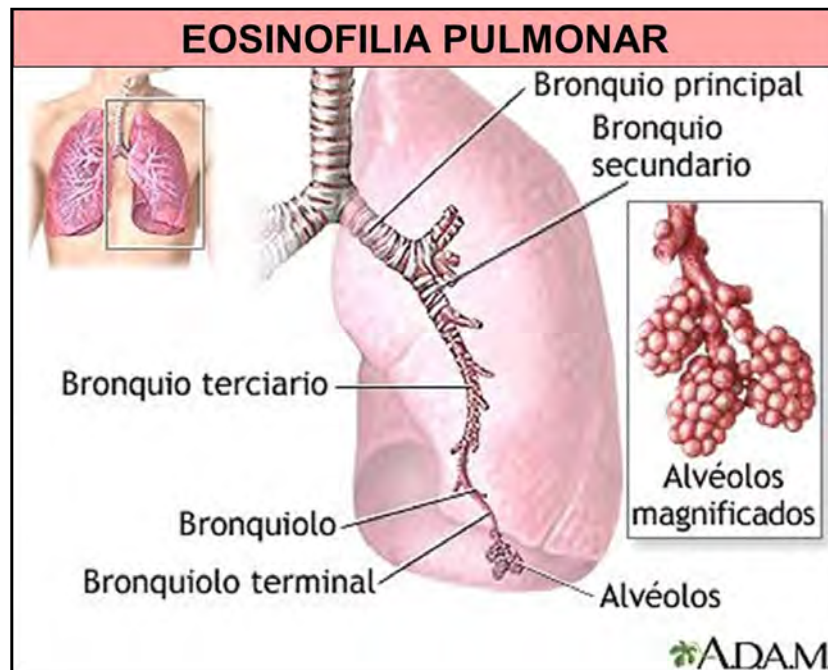


Fig. 14.9 Eosinofia pulmonar (ADAM).

**Etiología:** la mayoría de los casos se deben a una reacción alérgica por medicamento o a infección por hongos/parásitos.

**Clínica:** dolor torácico, tos seca, fiebre, malestar general, taquipnea, erupción. La resolución espontánea puede observarse hasta en 10% de los pacientes. Puede haber evolución a la fibrosis (5%).

**Tratamiento: glucocorticoides:** 6 a 12 meses.

**8. Proteinosis alveolar:** enfermedad intersticial difusa poco frecuente. Muestra acúmulo de material proteico rico en lípidos derivado del **surfactante intraalveolar** que causa trastornos en el intercambio gaseoso (Fig. 14.10).

- *Primaria* (90%).

- *Secundaria:* a enfermedades hematológicas/inmunodeficiencias.

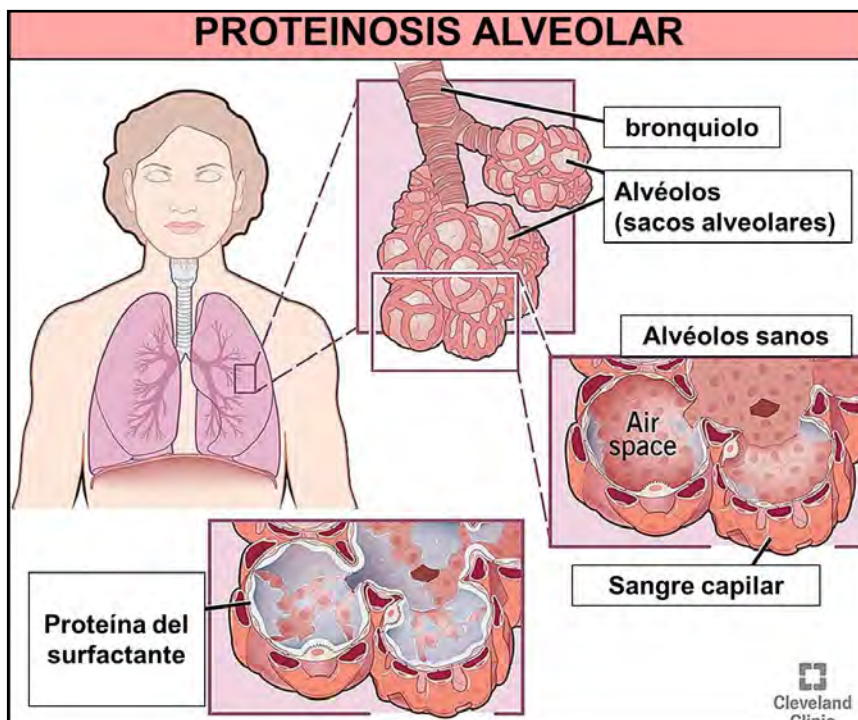


Fig. 14.10 Proteinosis pulmonar (Cleveland Clinic).

**Etiología:**

- Exposición a polvos o químicos (ejemplo: sílico-proteinosis).
- Procesos infecciosos.
- Inmunocompromiso: linfomas, leucemia mieloide.
- Deficiencia de apoproteína del surfactante, rara forma recesiva autosómica.

**Clínica:** disnea, tos seca, dolor torácico, fiebre, pérdida de peso.

**Diagnóstico:**

Rx de tórax (Fig. 14.11):

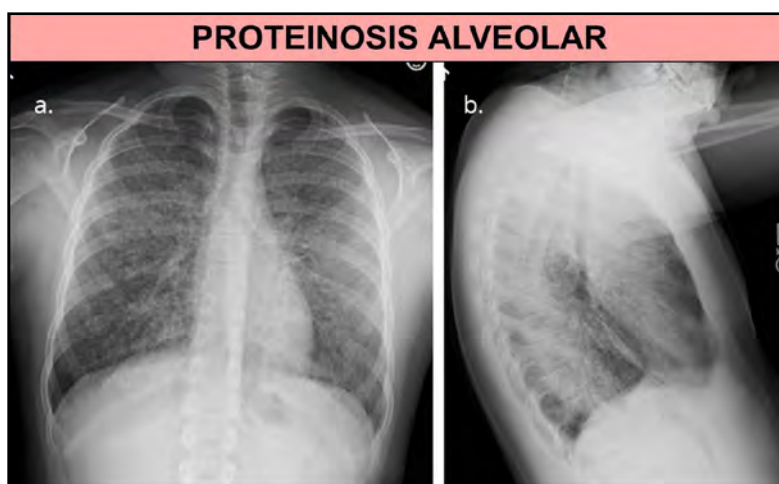


Fig. 14.11 Rx de tórax de la proteinosis pulmonar (ALAT).

- Consolidación del parénquima por llenado de los espacios alveolares por material lipoproteico.
- Opacidades difusas en vidrio esmerilado.

- Predomina la distribución perihiliar bilateral que semeja a la imagen del edema pulmonar agudo en “alas de mariposa” pero sin la presencia de cardiomegalia ni derrame pleural, en donde los ángulos costofrénicos se encuentran respetados.

**Tratamiento:** lavados pulmonares con anestesia general y ventilación única con tubo endotraqueal.

**9. Amiloidosis pulmonar:** enfermedad crónica multisistémica caracterizada por el *depósito tisular de proteínas fibrilares*. Se debe a un trastorno del metabolismo de las proteínas en el que se produce el depósito extracelular de un material proteico fibrilar (amiloide).

**a. Amiloidosis AL:** primaria y asociada a mieloma múltiple.

- **Amiloidosis Primaria (AL):** se caracteriza por exceso de producción de *inmunoglobulina de cadena ligera en las células plasmáticas*. Esta es la forma más frecuente de amiloidosis, se asocia con trastornos linfoproliferativos y afecta con mayor frecuencia a varones.

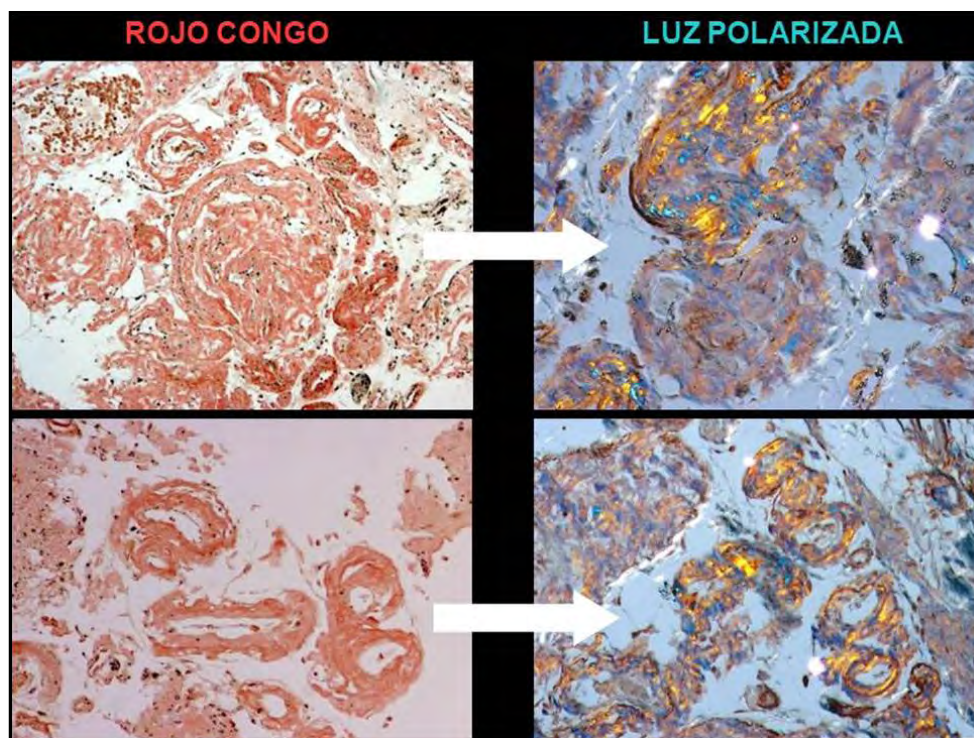
**b. Amiloidosis Secundaria (AA):** es secundaria a estados de *inflamación crónica e infección prolongada*, siendo las enfermedades reumatológicas su causa principal. Se detecta *proteína sérica amiloide A*. Es frecuente la afectación renal.

- **Amiloidosis hereditaria (ATTR):** trastornos autosómicos dominantes causados por la mutación de la *proteína transtiretina*. Su presentación más frecuente es el síndrome de polineuropatía y miocardiopatía.

- **Amiloidosis asociada a diálisis (A2M):** afecta a huesos y articulaciones en pacientes que reciben hemodiálisis por períodos prolongados. Produce  $\beta$ -2-microglobulina.

**Clínica:** se produce *infiltración alveolar, vascular, pleural y rara vez toma diafragma*. El 65% de estos pacientes no presentan clínica respiratoria significativa. Otras manifestaciones clínicas poco frecuentes: *macroglosia, equimosis periorbitaria y distrofia en las uñas de los dedos*.

**Diagnóstico:** Rx, biopsia (rojo Congo)/luz polarizada (**Fig. 14.12**).



**Fig. 14.12 Amiloidosis: rojo Congo y luz polarizada (Slideshare).**

En la **Figura 14.13** se observa Rx de tórax de la amiloidosis pulmonar.

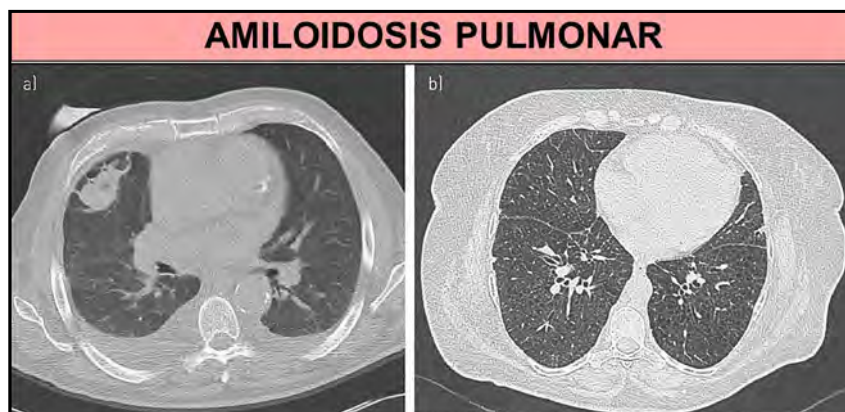


Fig. 14.13 Rx de tórax de la amiloidosis pulmonar (European Respiratory Review).

**Tratamiento:** no existe un tratamiento específico para ninguna de las formas de amiloidosis. Objetivos: inhibir la síntesis y la acumulación extracelular de los filamentos proteicos y facilitar la lisis o movilización de los depósitos de amiloide.

- **Amiloidosis AL:** es poco satisfactorio. Se emplean fármacos alquilantes eficaces contra procesos proliferativos como el mieloma múltiple. Se debe suprimir el plasmocito clonal que origina la cadena liviana amiloidogénica. Se usan altas dosis de *metalfán* seguido de *trasplante autólogo de células madre* o la combinación *metalfán-prednisona*. La *colchicina* es un fármaco prometedor.

- **Amiloidosis  $\beta$ -2-microglobulina:** *prednisona*, *melfalán* y *colchicina*.

- **Amiloidosis secundaria (AA):** tratar la enfermedad subyacente. Se usan *antagonistas del factor de necrosis tumoral* y *Eprodinato*.

- **Amiloidosis hereditaria:** el *trasplante ortotópico de hígado*.

**10. Alveolitis alérgica externa (AAE-neumonitis por hipersensibilidad):** conjunto de *enfermedades pulmonares difusas* con reacción inmunitaria que ocurre en el *bronquiolo terminal, alvéolo o intersticio pulmonar*.

**Etiología:** causada por antígenos inhalados que inducen el desarrollo de una *respuesta inmunológica* en las vías aéreas periféricas e intersticio circundante (Fig. 14.14).

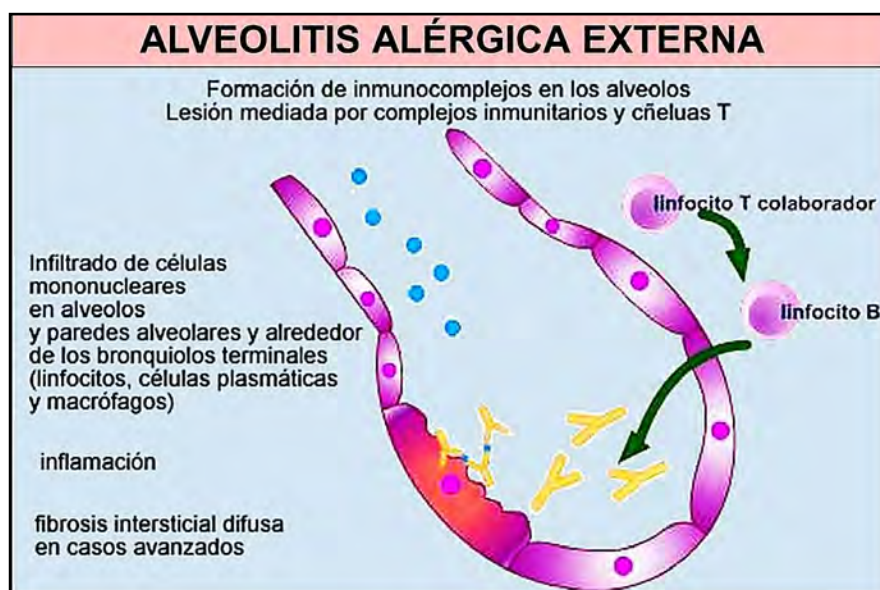


Fig. 14.14 AAE (WellPath).



Los antígenos son procesados por los *macrófagos* que estimulan la *proliferación de LT citotóxicos CD8+* y la *producción de anticuerpos específicos* producidos por *plasmocitos*. Hay *hipersensibilidad a sustancias orgánicas*: proteínas, excrementos, paja, cereales contaminados con hongos, maderas.

**Clínica:** *formas clínicas:* aguda, subaguda y crónica. Los cuadros aparecen 4-6 horas de la exposición antigénica. Presenta: *tos, disnea, fiebre, malestar general, escalofríos y artromialgias.*

**Diagnóstico:** lavado broncoalveolar.

**Tratamiento:**

- Identificar el antígeno y cambio de puesto de trabajo.
- Corticoides.

### 11. Enfermedades vasculares pulmonares:

**a. Edema pulmonar:** presencia de líquido en los espacios extravasculares (intersticial y alveolar) del pulmón en cantidad superior a la fisiológica. En condiciones normales esta cantidad es de unos 500 ml (persona de 70 kg) y se encuentra en fase «gel» distribuida en un 90% en el espacio intersticial y el resto corresponde a agua intracelular.

El edema pulmonar es una causa frecuente de insuficiencia respiratoria aguda, ya que conduce a alteraciones de la relación ventilación-perfusión, que condicionan el deterioro del intercambio gaseoso y de la mecánica pulmonar.

Fisiopatología: etapas (fig. 14.15):

El movimiento de fluidos a través de la membrana alveolo-capilar condiciona el fenómeno de producción en un doble sentido, de tal manera que conforme se va generando el edema actúan como freno del mismo.

Otro mecanismo de protección lo constituyen las presiones negativas durante la fase inspiratoria, que se comportan a modo de bomba de succión. El líquido es extraído desde el intersticio alveolar a los manguitos peribroncovasculares y de éstos al mediastino y pleuras. Así pues, antes de inundarse de líquido los alvéolos y el espacio intersticial se transforman en un gran reservorio.

- **Aguda:** edema y membranas hialinas (1-7 días).
- **Proliferativa:** inflamación intersticial (7-21 días).
- **Reparativa:** fibrosis (más de 21 días).

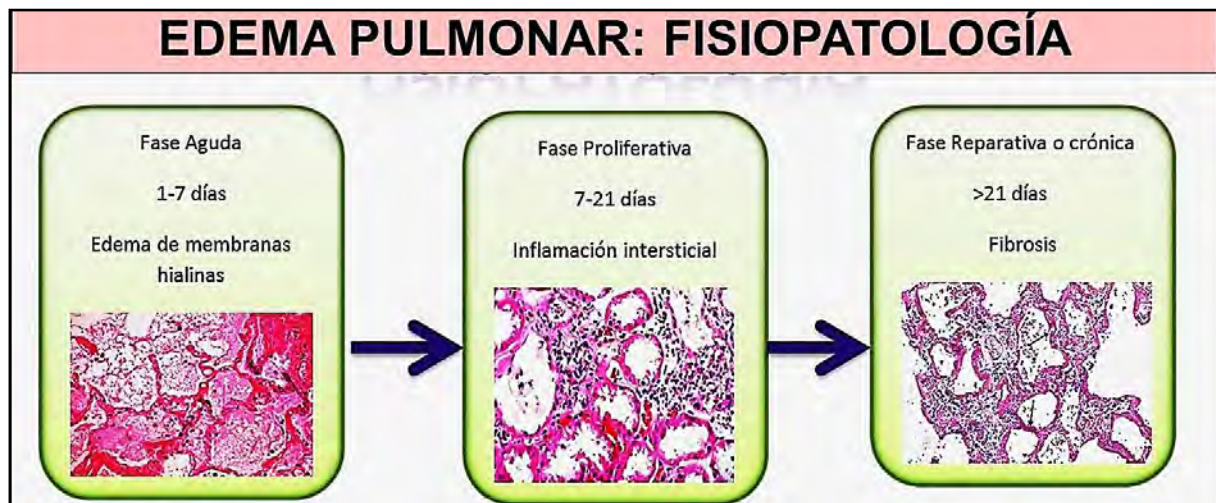


Fig. 14.15 Fisiopatología del edema pulmonar (Blogspot).

### Tipos de edema pulmonar:

**A. Hidrostático:** se debe a cambios en los factores (presión capilar, intersticial u oncótica) que afectan al movimiento de fluidos a través de una membrana semipermeable intacta.

Se debe a:

- **Aumento de presión capilar:** insuficiencia cardíaca izquierda, estenosis mitral, enfermedad veno-oclusiva pulmonar.
  - **Aumento de presión intersticial:** *reexpansión:* por derrame o neumotórax; *post-obstructivo:* laringoespasma, epiglotitis, cuerpo extraño, ahorcamiento.
  - **Disminución de la presión oncótica capilar:** hipoalbuminemia.
  - **Insuficiencia linfática:** trasplante pulmonar, linfangitis carcinomatosa.
- B. Aumento de la permeabilidad de la membrana alvéolo-capilar:** lesión pulmonar aguda, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.
- C. Mixto:** de las alturas, neurogénico, embolismo pulmonar, post-quirúrgico, sobredosis de narcóticos, post-cardioversión.

#### Clínica

El **edema pulmonar no cardiogénico** consiste en la *aparición acelerada de edema en los alvéolos pulmonares*, producto de una *lesión a la microcirculación o del aumento de la permeabilidad capilar*.

#### Etapas del edema pulmonar (Fig. 14.16):

**Etapas inicial:** disnea de esfuerzo, rales crepitantes inspiratorios leves.

**Etapas intersticial:** hipoxemia, cianosis, diaforesis, taquipnea, menor capacidad ventilatoria.

**Etapas de edema pulmonar:** hipoxemia severa, hipocapnia, menor capacidad vital, expectoración espumosa rosada.



Fig. 14.16 Etapas clínicas del edema pulmonar (Slideshare).

#### Diagnóstico:

- *Rx de tórax:* método más utilizado en la práctica clínica, debido a su carácter no invasivo, su amplia disponibilidad y bajo coste.

*Edema hidrostático:* infiltrados centrales (alrededor de los hilios pulmonares).

*Edema por aumento de permeabilidad:* focal o difuso. El primero presenta consolidación bibasal y en el segundo los infiltrados se presentan tanto en las áreas superiores como inferiores.

- *TAC:* permite distinguir varios patrones de distribución del edema. El edema muestra incremento del tejido pulmonar y pérdida importante de la aireación. Ambos (tejido y gas) pueden ser medidos a través del análisis de las densidades radiológicas.

- *Oxímetro de pulso.*

- *Análisis de sangre.*

- *ECG.*

#### Tratamiento:

a. **Reducción de la formación de edema:** *Disminución de la presión hidrostática:* vasodilatadores, restricción de flidos, diuresis agresiva.

b. **Aumento de la presión oncótica:** albúmina.

c. **Aumento del aclaramiento del edema:**  $\beta$  agonistas.

**b. Hemorragia pulmonar:** cuadro clínico que puede ser catastrófo si no se diagnostica y trata a tiempo.

**Etiología:** enfermedad embólica, embolia grasa.

**Vasculitis: tipos:**

a) Inmunitarias: con anticuerpos citoplásmicos antineutrófos.

b) **Depósitos inmunes:** se detectan mediante inmunofluorescencia.

c) Misceláneo: fármacos, infecciones y causas idiopáticas.

**Clínica:** hemoptisis, disnea de esfuerzo, tos, fiebre, insuficiencia respiratoria aguda.

- **Laboratorio:** < Hb, leucocitosis, proteinuria, urograma: moldes celulares.

**Diagnóstico:** integración de signos, síntomas, estudios serológicos y morfológicos.

Presenta hemorragias intraalveolares.

Tratamiento: corticoides, ciclofosfamida, medidas sintomáticas.

- **Embolia pulmonar:** oclusión arteria pulmonar por trombos que se originan en las grandes venas de las piernas o la pelvis (Fig. 14.17).

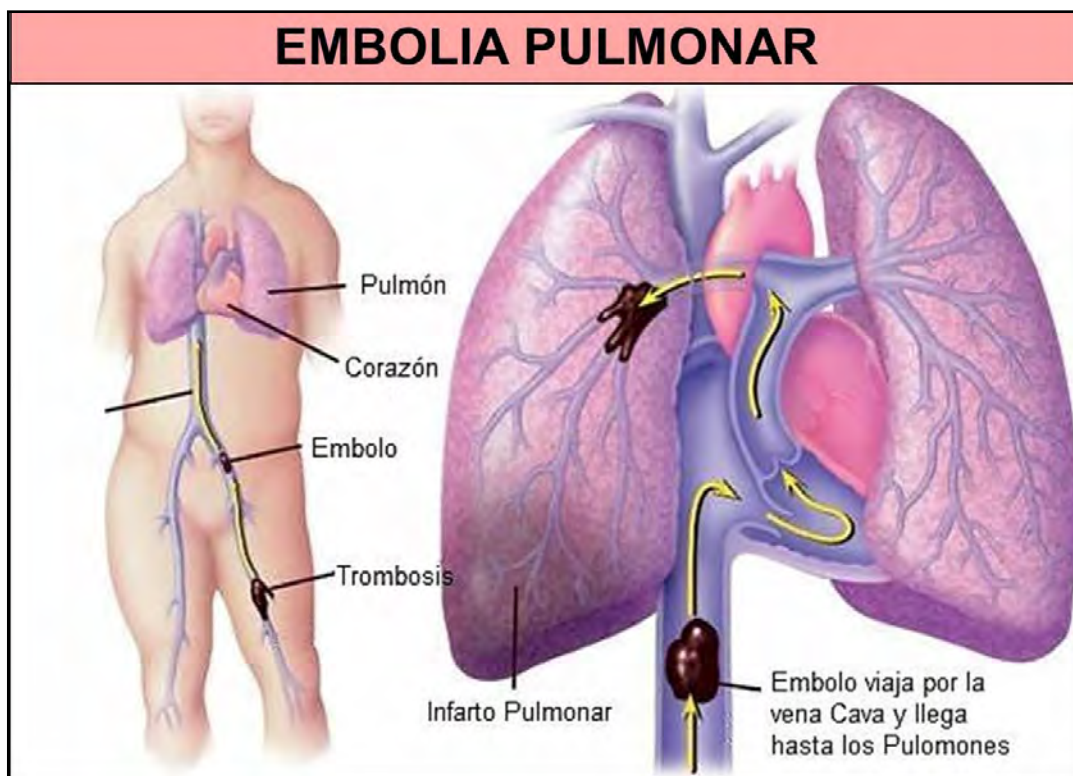


Fig. 14.17 Embolia pulmonar (cicloimagediagnostico.com).

Factores de riesgo:

- *Alteración del retorno venoso:* reposo en cama y sedentarismo.

- *Trastornos que causan lesión o disfunción endotelial.*

- *Hipercoagulabilidad* (trombofilia).

**Clínica:** disnea, dolor torácico pleurítico. En casos más graves: mareos, presíncope, síncope o paro cardiorrespiratorio.

**Diagnóstico:** angioTC, gammagrafía, arteriografía pulmonar.

**Tratamiento:** anticoagulantes, disolución del coágulo con trombolíticos o cirugía.

**12. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):** colapso de los sacos alveolares por destrucción de los septos alveolares.

**Etiología:** tabaquismo (90%); genética (10%).

**Clínica:** disnea, tos, silbidos, flemas, ahogo, *bronquitis crónica* y *enfisema* (Fig. 14.18).

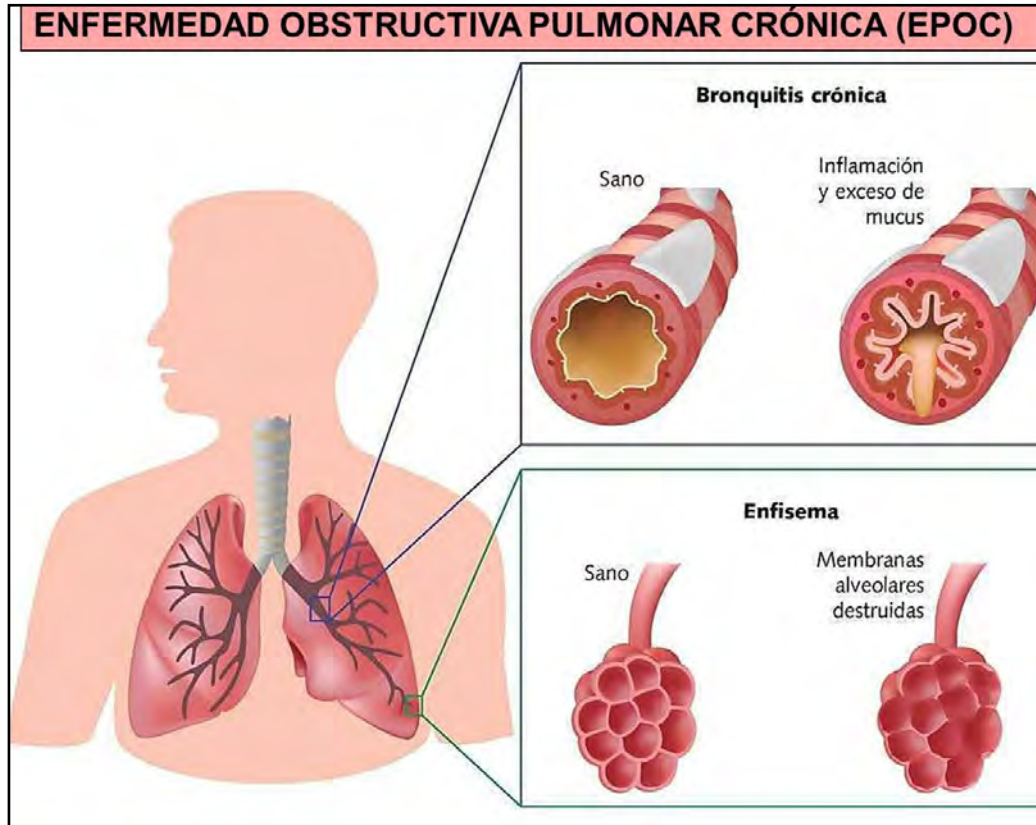


Fig. 14.18 EPOC (Elsevier).

**Tratamiento:** agonistas  $\beta$  y anticolinérgicos de corta duración: salbutamol, terbutalina y bromuro de ipratropio; agonistas  $\beta$  y anticolinérgicos de larga duración, combinación de  $\beta$ -agonistas de larga duración y corticoides inhalados; corticoides orales; teofinas, mucolíticos, vacunas, oxigenoterapia, fisioterapia. Ver cuadro 14.2:

<b>Estadio 0</b> Riesgo EPOC	Espirometría Normal Tos, esputo	Prevenir factores de riesgo (tabaco). Vacunación antigripal.
<b>Estadio I</b>	FEV1/FVC < 70% FEV1 $\geq$ 80% Con/sin síntomas	Asociar broncodilatadores de acción corta a demanda.
<b>Estadio II</b>	FEV1/FVC < 70% 50% $\leq$ FEV1 Con/sin síntomas	Asociar tratamiento regular con uno o más broncodilatadores de acción prolongada. Asociar rehabilitación.
<b>Estadio III</b>	FEV1/FVC < 70% 30% $\leq$ FEV1 Con/sin síntomas Exacerbaciones	Asociar corticoides inhalados si hay mejoría sintomática y en espirometría o si FEV1 < 50 % y tiene exacerbaciones repetidas (3 último año)
<b>Estadio IV</b>	FEV1/FVC < 70% FEV1 < 30% Insuf. respiratoria	Asociar oxigenoterapia si existe insuficiencia Respiratoria. Considerar opciones quirúrgicas.

**13. Fibrosis quística pulmonar:** enfermedad autosómica recesiva. Incidencia: 1 a 8.000 nacidos vivos. La importante morbilidad de la enfermedad está relacionada con la enfermedad pulmonar y sus complicaciones, responsables de más del 95% de las muertes. Es causada por la mutación en un gen que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: CFTR). La proteína CFTR es una glucoproteína transportadora de membrana dependiente del AMPc, responsable de una de las vías de transporte de iones cloro en las células epiteliales, que también puede controlar la función de otras proteínas de membrana como los canales auxiliares de cloro y sodio.

Esta proteína funciona como un canal de cloro y se localiza en la membrana apical de muchos tipos de células epiteliales: células epiteliales de las vías aéreas, glándulas submucosas del tracto gastrointestinal, hígado, vesícula biliar y páncreas. La alteración de la proteína CFTR impide que pueda realizar su acción de transporte y el resultado final de todas las mutaciones detectadas que alteran la función de CFTR es el mismo: *la imposibilidad de transportar cloruro*.

El gen está situado en el *cromosoma 7*. La mutación más frecuente, la AF508, se produce por la pérdida del aminoácido fenilalanina y representa el 70% de las mutaciones en europeos de origen caucásico. La naturaleza de las mutaciones se correlaciona con la gravedad de la alteración pancreática y el grado de anomalía del cloro en el sudor. La relación entre genotipo y fenotipo pulmonar es menos patente debido a las modificaciones genéticas y a los factores ambientales.

Presenta mucosidad espesa que bloquea las vías respiratorias, biliares y pancreáticas (Fig. 14.19).

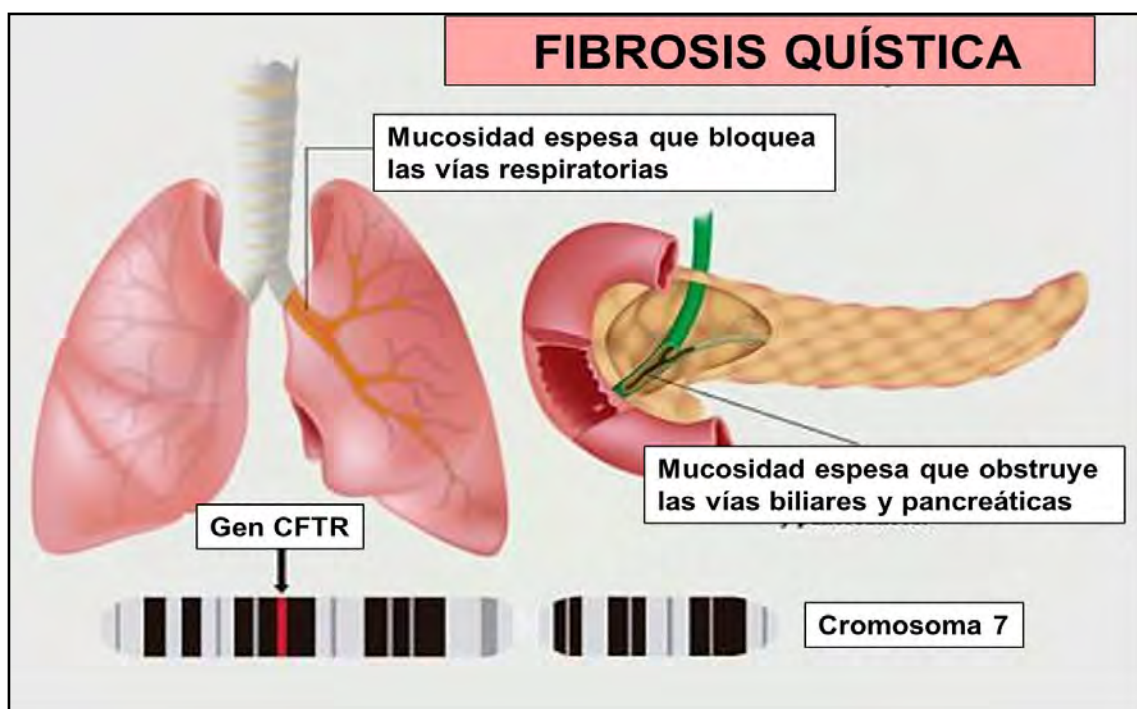


Fig. 14.19 Fibrosis quística (Dr Tormo Carnicé).

**Clínica:** síntomas respiratorios, pancreáticos, intestinales, reproductivos, sudor salado. (Fig. 14.20).

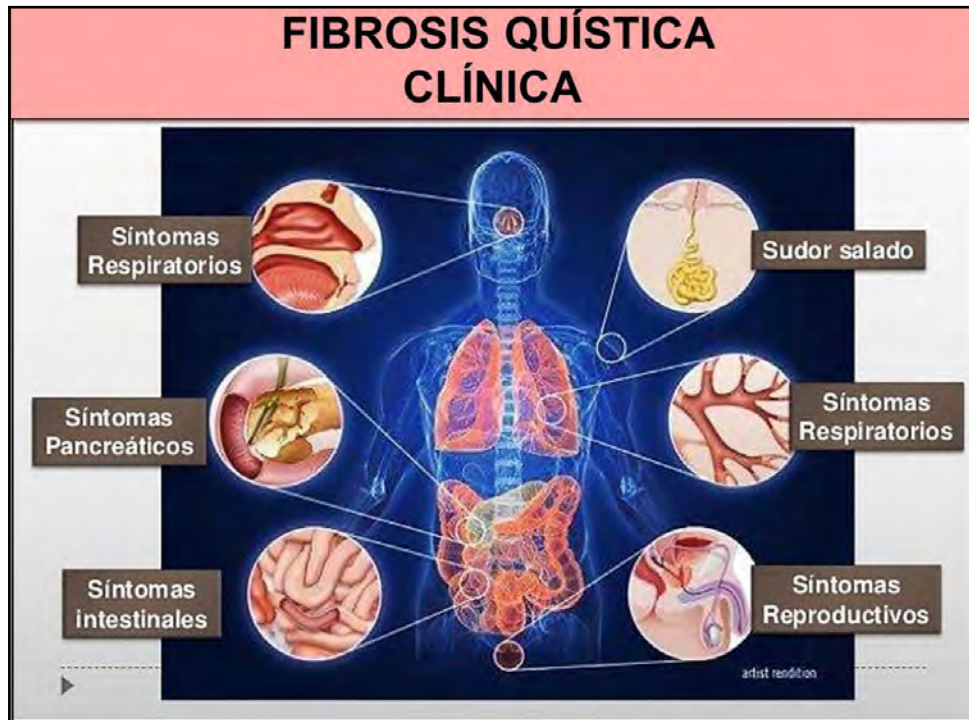


Fig. 14.20 Fibrosis quística (slideshare).

**Metabolismo de la proteína CFTR (Clases) (Fig. 14.21):** defectos en:

- Clase I: síntesis.
- Clase II: procesamiento y tráfico celular.
- Clase III: activación y regulación.
- Clase IV: conductancia.
- Clase V: cantidad disminuída.
- Clase VI: renovación acelerada.

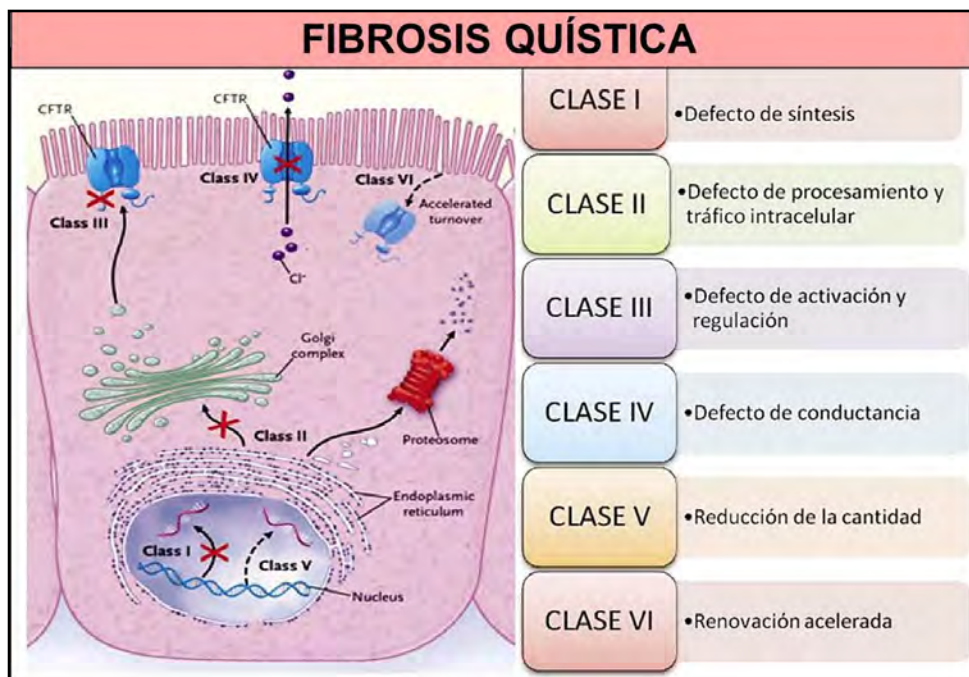


Fig. 14.21 CFTR en la fibrosis quística (Pediatria Integral).

**Clínica:**

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.  
Insuficiencia pancreática exocrina.  
Elevación de cloro en el sudor.  
Infertilidad en varones por azoospermia obstructiva.  
Insuficiencia pancreática.  
Síndrome de obstrucción intestinal.

**Diagnóstico:**

1. Enfermedad crónica pulmonar con infección persistente de las vías aéreas.
2. Alteraciones gastrointestinales y nutricionales (íleo meconial, insuficiencia pancreática, cirrosis biliar focal y fracaso del desarrollo).
3. Síndrome de pérdida de sal.
4. Azoospermia obstructiva.
5. Historia de fibrosis quística en hermanos o un test positivo de recién nacido.
6. Aumento de la concentración de cloro en el sudor.
7. Identificación de la mutación causante de la enfermedad en cada gen CFTR.

**Tratamiento:**

- Enzimas pancreáticas.
- Nutrición adecuada.
- Limpieza mecánica de las secreciones purulentas del tracto respiratorio inferior.
- Tratamiento antibiótico.
- Broncodilatadores.
- Antiinflamatorios (ibuprofeno, corticoides en algunos casos)
- Trasplante pulmonar.

**14. Infecciones pulmonares:**

A. **Neumonía:** proceso inflamatorio agudo del parénquima pulmonar de origen infeccioso (Fig. 14.22).

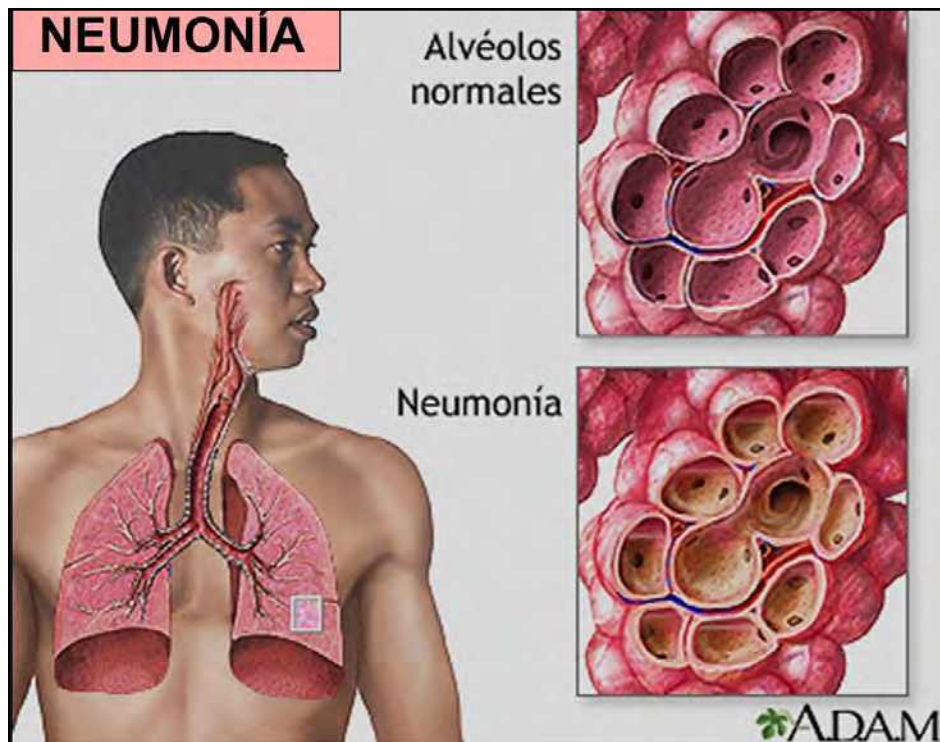


Fig. 14.22 Neumonía (ADAM).

**Etiología:** virus respiratorio sincitial (VRS), rinovirus, influenza, parainfluenza, influenza, adenovirus, **coronavirus:** SARS-Cov, MERS-Cov, SARS-Cov-2 o COVID-19.

**SARS-CoV:** el síndrome respiratorio agudo y grave se inició en noviembre de 2002 en China, afectó a más de 8.000 personas en 37 países y provocó más de 700 muertes. La mortalidad del SRAS-Cov se ha cifrado en el 10% aproximadamente.

**MERS-CoV:** el coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) fue detectado por primera vez en 2012 en Arabia Saudita. Se han notificado hasta octubre de 2019 más de 2.400 casos de infección en distintos países, con más de 800 muertes. La letalidad es, por tanto, del 35%.

**COVID-19:** se inició en China y se expandió como pandemia en 2020. Alta contagiosidad y letalidad.

**Bacterias:** *streptococcus pneumoniae*; *mycoplasma pneumoniae*, etc. Los microorganismos pueden llegar al pulmón por vías diferentes: micro aspiraciones de secreciones orofaríngeas; inhalación de aerosoles contaminados; vía hemática o por contigüidad; alteración de los mecanismos de defensa.

**Clínica:** fiebre, disnea, taquipnea, tos, expectoración, sibilancias, dolor torácico, rales crepitantes. Cursa con infiltrado inflamatorio intraalveolar de PMN.

**Diagnóstico:**

- Clínica.
- Laboratorio: leucocitosis, eritrocitos aumentada, cultivos.
- Rx tórax:

*Patrón alveolar:* condensación lobar (muy frecuente).

*Patrón intersticial:* infiltrados parahiliares bilaterales con atelectasia segmentaria (Fig. 14.23).

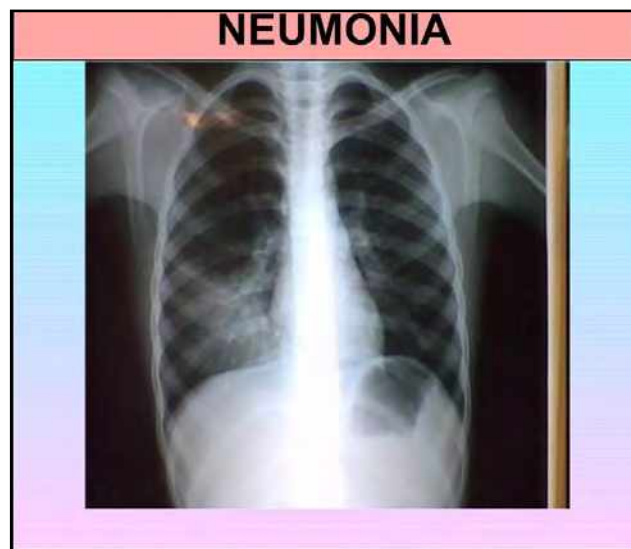


Fig. 14.23 Rx de tórax de la neumonía (slideshare).

**Tratamiento:** antibióticos, antivirales, vacunas.

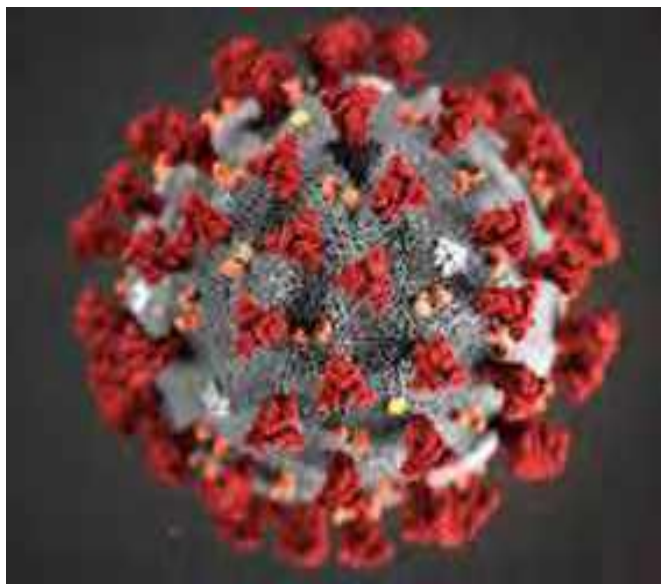
- **Neumonía por coronavirus (COVID-19): pandemia (2020).**

Se inició en **Wuhan, China**, en noviembre 2019, fue ocultado por el régimen de **Beijing** y rápidamente se extendió a toda la población local (60 millones de personas) Para luego extenderse como un tsunami infeccioso contra toda la población mundial. La **Organización Mundial de la Salud (OMS)** la declaró **pandemia** y recién en ese momento países que hasta entonces no le prestaban atención al fenómeno decidieron reaccionar.

**Etiología: coronavirus:** forman una familia de virus que se descubrió en la década de los 60, pero cuyo origen es todavía desconocido. Sus diferentes tipos provocan distintas enfermedades, desde un resfriado hasta **un síndrome respiratorio grave** (forma grave de **neumonía**). Gran **parte de los coronavirus no**



**son peligrosos** y se pueden tratar de forma eficaz. De hecho, la mayoría de las personas contraen en algún momento de su vida un coronavirus, generalmente durante su infancia. Aunque son más frecuentes en otoño o invierno, se pueden adquirir en cualquier época del año. El coronavirus debe su nombre al aspecto que presenta, ya que muestra una corona (**fig. 14.24**).



**Fig. 14.24 coronavirus (COVID-19).** UN.org

**Clínica:** fiebre, tos, dolor de garganta, cansancio, disnea, pérdida de olfato y gusto, cefalea. En la pandemia de **COVID-19** se ha constatado que el **80% de las personas infectadas presentan síntomas leves. El resto presenta cuadro grave.**

**Diagnóstico:**

*Prueba de PCR.*

*TC y ecografía: cuadro 14.3.*

Cuadro 14.3. Características de la neumonía por COVID-19 en TC y ecografía:

<b>TC tórax</b>	<b>Ecografía pulmonar</b>
Engrosamiento pleural	Engrosamiento en línea pleural
Infiltrado en vidrio esmerilado con derrame	Línea B: multifocal, discreta, confluyente
Consolidación subpleural	Pequeñas consolidaciones centroméricas
Consolidación lobar	Consolidación no lobar y translobar
Afectación de más de 2 lóbulos	Distribución multilobular
Estadios tempranos: negativa o atípica	Líneas B focales en estadio temprano

Los pacientes en el grupo 1 características **anormales** de imágenes de TC. Aunque todos los segmentos pulmonares pueden estar involucrados, hay una ligera predilección por el **lóbulo inferior derecho**.

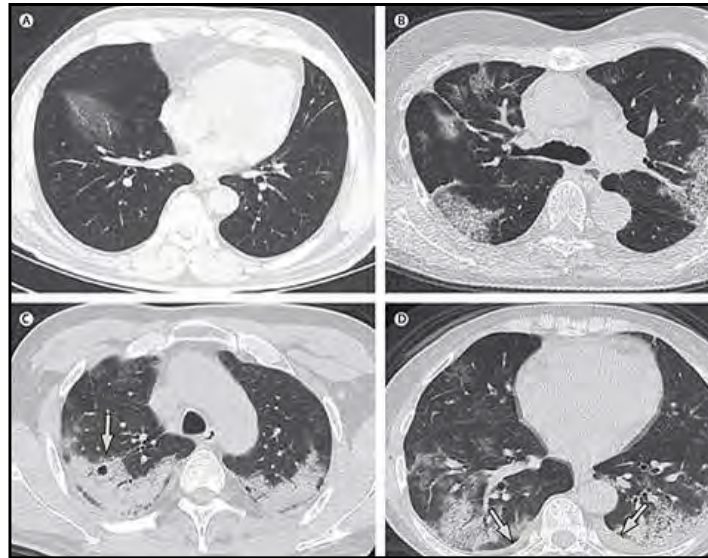
Los patrones más comunes observados en la TC de tórax son la opacidad en **vidrio esmerilado** (65% de los pacientes, **fig. 14.25A**).

**Márgenes mal definidos** (81%), engrosamiento septal interlobular liso o irregular (35 % de los pacientes, **fig. 14.25 A**).

Broncograma aéreo (47% de los pacientes, **fig. 14.25 A, D**).

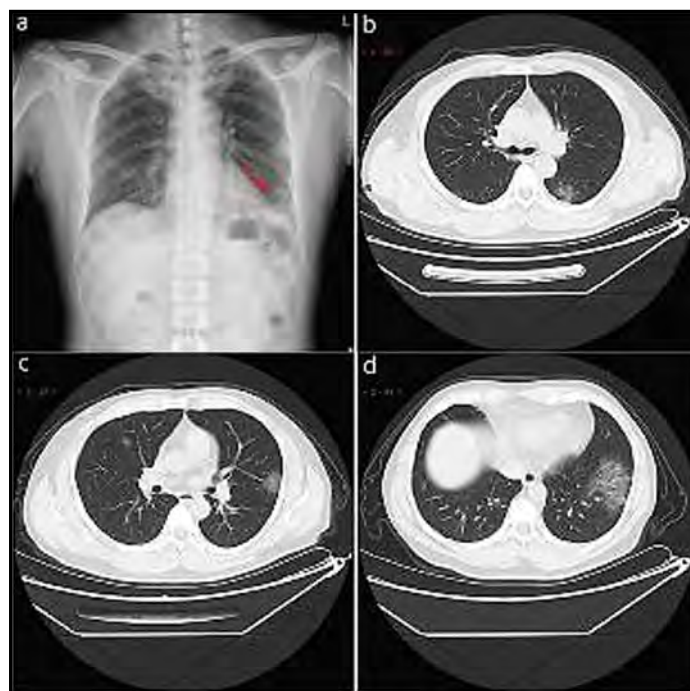
Patrón en empedrado (10% de los pacientes, **fig. 14.25 B**).

Engrosamiento de la pleura adyacente (32% de los pacientes, **fig. 14.25 C, D**).



**Fig. 14.25 Patrones más comunes de TC en COVID-19 (Intramed).**

**Imágenes de Rx y TC de tórax:** se observan sombras parcheadas en la región periférica del lóbulo pulmonar izq. (**14.26a**); gran opacidad en vidrio esmerilado en lóbulo pulmonar izq. (**14.26b**); infiltrado en vidrio esmerilado parcheado subpleural en la parte posterior del lóbulo superior der. y lóbulo de la língula izq. (**14.26c**); y gran opacidad en vidrio esmerilado en el segmento basal del lóbulo inferior izq. (**14.26d**).



**Fig. 14.26 Imágenes de Rx y TC de tórax de COVID-19 (Springer, Nature, 2020).**

**Tratamiento:** paliativo: oxigenoterapia y aislamiento. Antivirales y vacunas en estudio.

**B. Bronconeumonía:** inflamación de vías respiratorias bajas (bronquiolos finos) producida por virus y bacterias.

**Etiología:** virus respiratorios y bacterias (neumococo, estafilococo, estreptococo).

**Clínica:** fiebre, taquipnea, taquicardia, aleteo nasal, tos, expectoración purulenta o sanguinolenta, dolor torácico.

**Diagnóstico:** clínica, laboratorio, Rx de tórax: infiltrados alveolares: *focos pequeños dispersos* (Fig. 14.27).

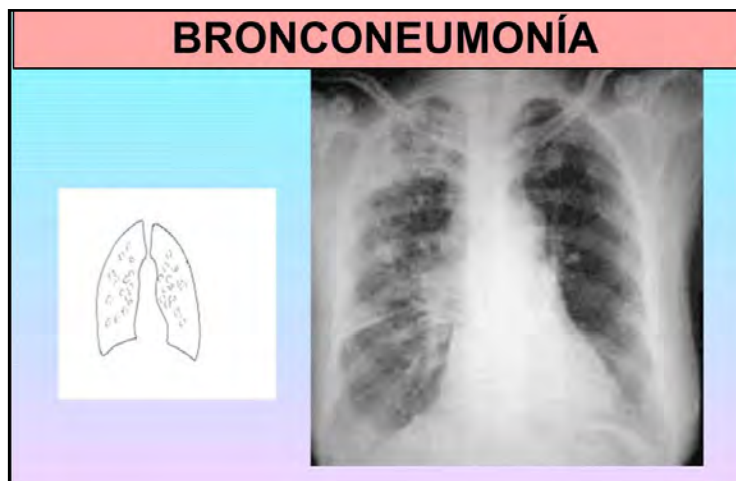


Fig. 14.27 Rx de tórax de la bronconeumonía (slideshare).

**Tratamiento:** antibióticos, oxigenoterapia, reposo.

**15. Tuberculosis (TBC) pulmonar:** es una infección que resulta del contacto de *mycobacterium tuberculosis*, dando lugar a una respuesta inmune tipo hipersensibilidad celular retardada. Este estado de sensibilización se diagnostica mediante la *prueba de la tuberculina*. Las personas infectadas no presentan ni síntomas, ni signos ni hallazgos radiológicos que sugieran enfermedad activa.

**Etiología:** *mycobacterium tuberculosis*.

**Prueba de la tuberculina (Mantoux):** permite conocer la existencia de contacto previo con *M. tuberculosis*. Su negatividad no excluye enfermedad tuberculosa y su positividad no equivale a enfermedad tuberculosa.

**Clínica:** los síntomas iniciales de la TBC pulmonar son insidiosos y poco expresivos en la mayor parte de los casos, lo que puede llevar a demoras diagnósticas de varios meses.

Se presenta: tos, dolor torácico, pérdida de peso, sudoración nocturna, astenia, anorexia y fiebre o febrícula (cuadro 14.4).

Cuadro 14.4. TBC.

Infeción latente	Enfermedad
Sin síntomas	Tos intensa, dolor torácico, tos con sangre, debilidad, pérdida de peso, fiebre, sudor nocturno
No se siente mal	Debilitado
No trasmite bacilos a otros	Trasmite bacilos a otros
Mantoux positiva	Mantoux positiva
Rx tórax normal, esputo negativo	Rx tórax anormal, esputo positivo
Necesita tratarse	Necesita tratarse

Forma **granulomas caseificantes** con células de Langhans (núcleos en herradura), fibroblastos, células epitelioides y corona linfocitaria.

**Rx de tórax (Fig. 14.28):** no hay ningún signo ni patrón radiológico patognomónico de TBC. Las imágenes radiológicas pueden sugerir el diagnóstico de TBC pero no establecerlo. La Rx de tórax en el diagnóstico de TBC es una técnica muy sensible pero poco específica.

- **Primoinfección TBC:** forma de presentación en niños y adolescentes. Se caracteriza por la presencia de pequeños **infiltrados alveolares** (complejo primario) asociados, en la mayoría de los casos, a adenopatías hiliares.

- **TBC pulmonar del adulto (secundaria):** afectación predominante en lóbulos superiores. Son características las lesiones cavitadas en lóbulos superiores, **infiltrados cavitados**, patrón de diseminación broncogénica e imágenes nodulares satélites. La presentación radiológica puede ser a veces como condensación parenquimatosa difícil de distinguir de una neumonía bacteriana de otra etiología.

- **Tuberculosis miliar:** puede ser una manifestación de enfermedad primaria o postprimaria. El patrón radiológico típico se caracteriza por múltiples **nódulos finos** de tamaño inferior a 3 mm, predominando en lóbulos inferiores.

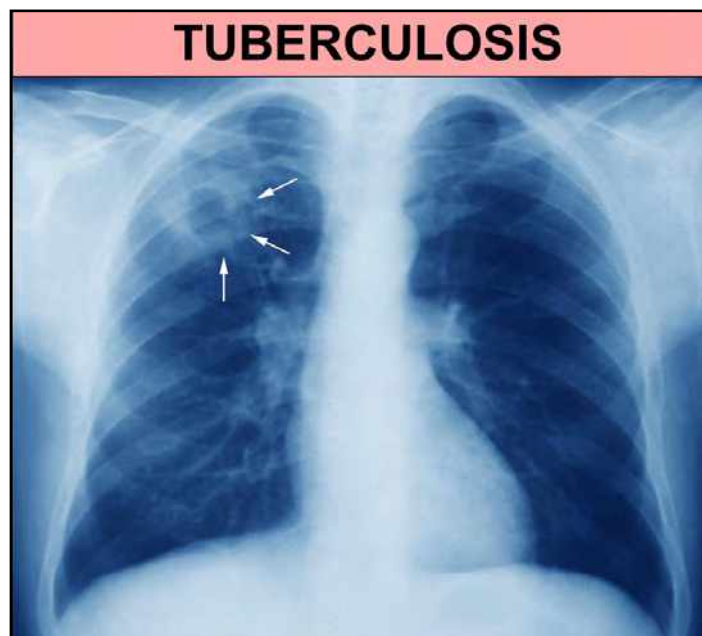


Fig. 14.28 TBC: Rx de tórax (MSD).

**Tratamiento:** es preciso asociar varios fármacos para prevenir la aparición de resistencias.

1. Toda monoterapia real o encubierta llevará al fracaso y a la resistencia.
2. El tratamiento tiene que ser prolongado para evitar la recidiva, en base a las distintas velocidades de crecimiento de las poblaciones bacilares coexistentes.
3. La mala cumplimentación o el abandono del tratamiento favorece la aparición de resistencias.

- **Fármacos de primera línea:** bactericidas: isoniazida, rifampicina, pirazinamida y estreptomina; bacteriostáticos: Etambutol.

- **Fármacos de segunda línea:** son menos activos y con más efectos secundarios.

Se usan para las formas de TBC resistentes a los de primera línea o en situaciones clínicas especiales: protionamida, etionamida, capreomicina, kanamicina, amikacina, ácido paraaminosalicílico (PAS), ciclo-serina, rifabutina, claritromicina, rifapentina, ofloxacino, ciprofloxacino, levofloxacino y moxifloxacino.

## 16. Enfermedades pulmonares intersticiales difusas (EPID):

### A. Colagenosis:

**a. Esclerodermia pulmonar:** enfermedad sistémica de causa desconocida que además de afectar la piel, involucra otros órganos como riñón, **pulmón**, corazón y aparato digestivo.

El pulmón es el segundo órgano más afectado en la ESP, sólo superado por el esófago. Puede presentar hipertensión pulmonar, enfermedad pleural, neumonía por aspiración, bronquiectasias y neoplasias.

**Susceptibilidad genética:** asociada a ciertos alelos del HLA y relacionada con la presencia de autoanticuerpos.

**Clínica:** vía aérea: limitación al flujo aéreo; bronquiolitis folicular; parénquima pulmonar: enfermedad pulmonar intersticial:

a) Neumonía intersticial tipo no específica (NSIP).

b) Neumonía intersticial tipo usual (UIP).

c) Daño alveolar difuso; neumonitis por aspiración. Pleura: derrame pleural; neumotórax espontáneo. Vascular: hipertensión arterial pulmonar (**§. 14.29**).

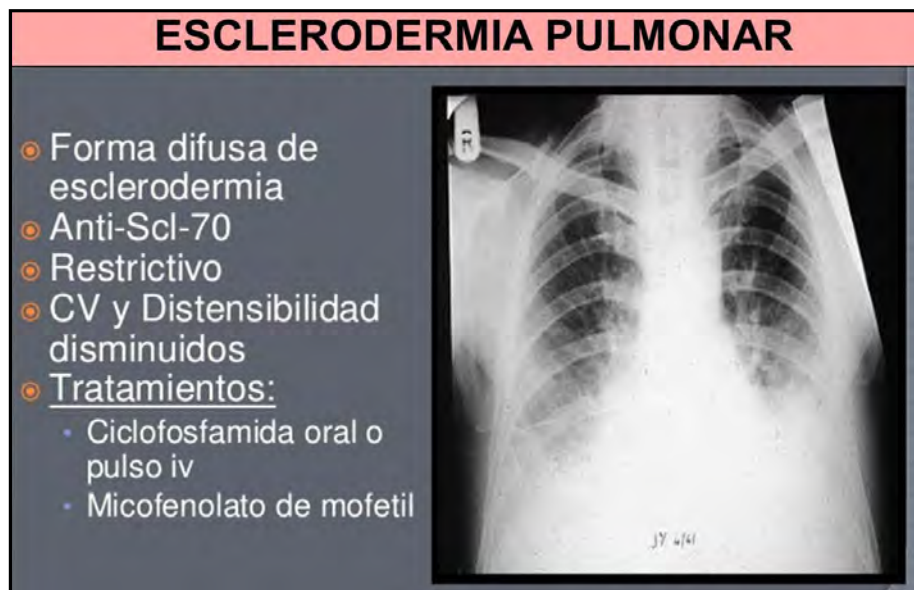


Fig. 14.29 Esclerodermia Rx de tórax (slideshare).

**Tratamiento:** inmunosupresores: ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetil, trasplante pulmonar.

**b. Lupus pulmonar:** el lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad autoinmune, caracterizada por inflamación-depósito de anticuerpos y complejos inmunes. El LES puede presentar alteraciones respiratorias. Es más frecuente en mujeres (90%).

El compromiso respiratorio puede afectar vías aéreas superiores, pleura, vasos y parénquima pulmonar, así como los músculos respiratorios.

Las manifestaciones pulmonares primarias incluyen:

- Pleuritis con/sin derrame.
- Neumonitis lúpica.
- Hemorragia pulmonar.
- Tromboembolismo pulmonar.
- Fibrosis intersticial difusa.
- Hipertensión pulmonar.
- Obstrucción de las vías respiratorias (**§. 14.30**).

## LUPUS PULMONAR

- Enfermedad caracterizada por el depósito de anticuerpos y complejos inmunes que dañan los tejidos y células.
- 20-70/100.000 personas /año
- Presentación es sistémica, incluye fatiga, malestar general, anorexia, fiebre y pérdida de peso.
- 90% → mujeres 20-50 a.
- Enfermedad pleural 30-50% → presentación radiológica más común es el derrame pleural unilateral unilateral o bilateral que se puede asociar a derrame pericárdico. (pequeño)
  - Dolor pleurítico, fiebre, tos.
  - Pleuritis lúpica: A INES -corticoides




Fig. 14.30 Lupus pulmonar (slideshare).

**Clínica:** disnea, malestar general, anorexia, fiebre y pérdida de peso.

**Diagnóstico:** clínica, Rx tórax: opacificación del parénquima con extensas áreas bilaterales consolidadas (Fig. 14.31).

## LUPUS PULMONAR

- Anomalías parenquimatosas son comunes.
- Opacificación del parénquima → NAC\*, hemorragia, neumonitis lúpica aguda.
- Infecciones oportunistas.
- Hemorragia pulmonar: consolidación, Rx tórax: extensas áreas bilaterales consolidadas. TC: áreas bilaterales de consolidación y vidrio esmerilado.

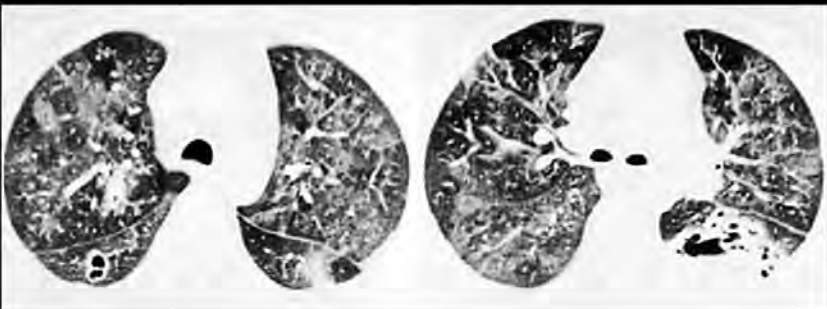


Fig. 14.31 Lupus pulmonar (slideshare).

**Tratamiento:**

- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- Glucocorticoides.
- Inmunosupresores: ciclofosfamida, azatioprina, micofenolato de mofetilo.

- Anticuerpos monoclonales: belimumab, rituximab.

**B. EPID asociadas a fármacos:** la enfermedad pulmonar inducida por fármacos no es un trastorno único, sino más bien un problema clínico común en el que un paciente sin enfermedad pulmonar previa desarrolla síntomas respiratorios, cambios en las radiografías de tórax, deterioro de la función pulmonar, cambios histológicos o varios de estos hallazgos en asociación con el tratamiento farmacológico.

Se ha informado que más de 150 medicamentos de fármacos causan enfermedad pulmonar; casi no conoce el mecanismo, pero se cree que muchos de ellos provocan una respuesta de hipersensibilidad. Algunos fármacos (p. ej., nitrofurantoína) pueden causar patrones de lesión diferentes en distintos pacientes.

**Etiología:** efectos tóxicos por fármacos (Fig. 14.32).

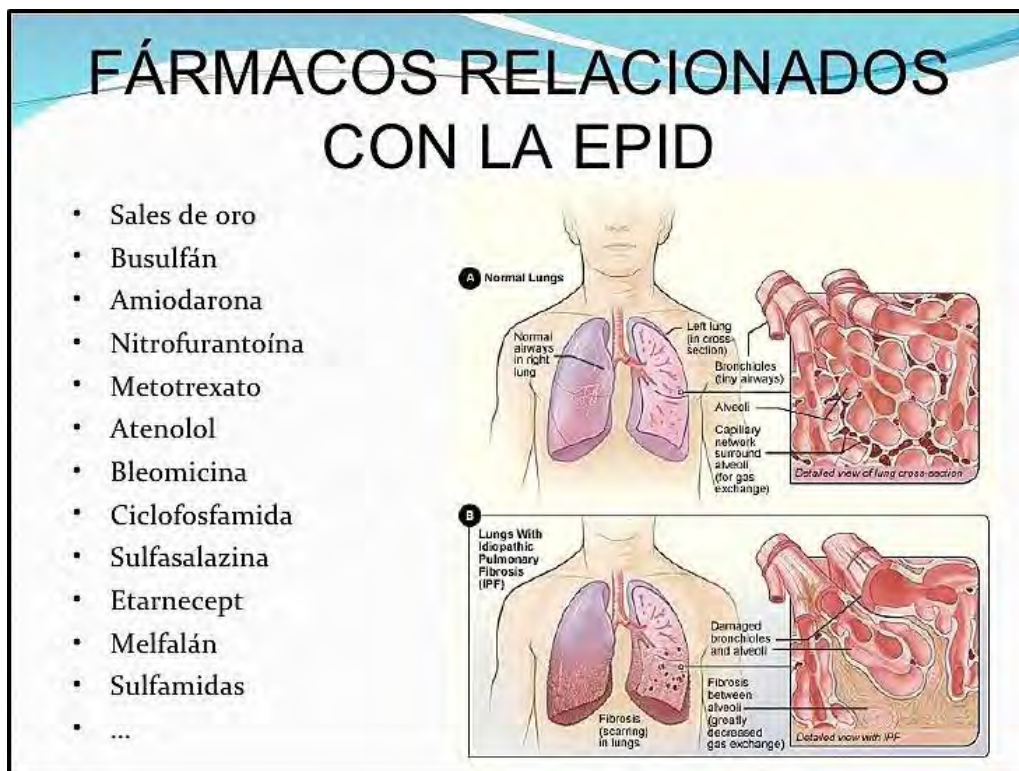


Fig. 14.32 EPID asociadas a fármacos (slideshare).

**Clínica:** de acuerdo con el medicamento, los síndromes inducidos por fármacos pueden causar fibrosis intersticial, neumonía organizada, asma, edema pulmonar no cardiogénico, derrames pleurales, eosinofilia pulmonar, hemorragia pulmonar o enfermedad venoclusiva.

**Tratamiento:** interrumpir el fármaco y aplicar medidas paliativas.

### C. Neumoconiosis:

**a. Asbestosis:** es una fibrosis pulmonar intersticial difusa secundaria a la inhalación de fibras de asbesto que afecta al tejido intersticial peribronquiolar (Fig. 14.33).

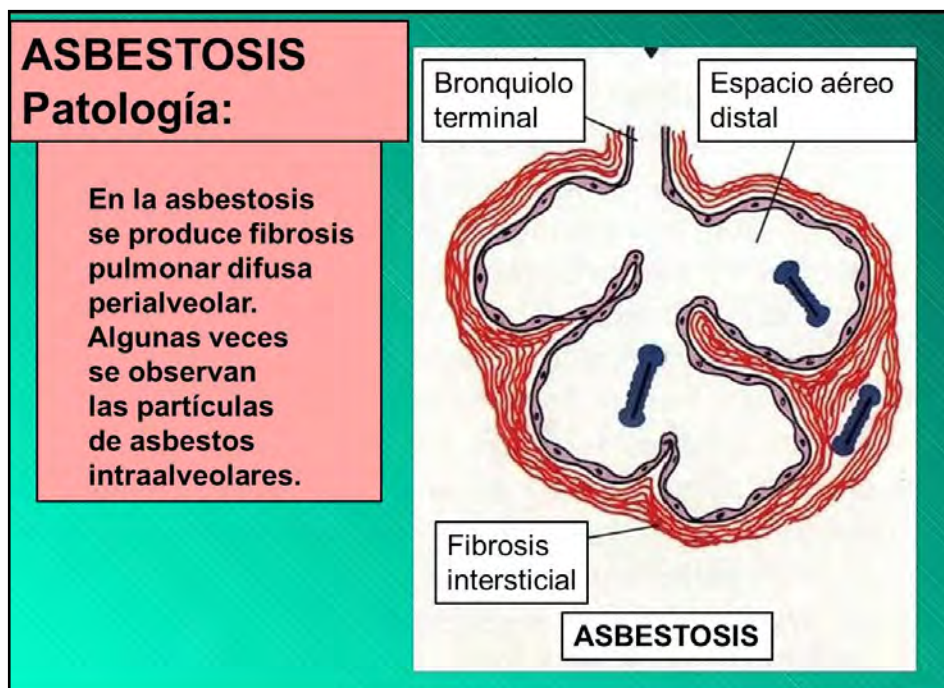


Fig. 14.33 Asbestosis (slideshare).

**Etiología:** los asbestos son un grupo de minerales fibrosos compuestos por combinaciones de ácido silicático (silicatos) de magnesio, calcio, sodio y hierro. Se clasifican en dos grupos:

- *Serpentinas*: incluye el crisolito o asbesto blanco; son fibras largas, flexibles y enrolladas.
- *Anfíboles*: incluye crocidolita, amosita, antofita, tremolita y actinolita. Son fibras cortas, rectas y rígidas (Fig. 14.34).

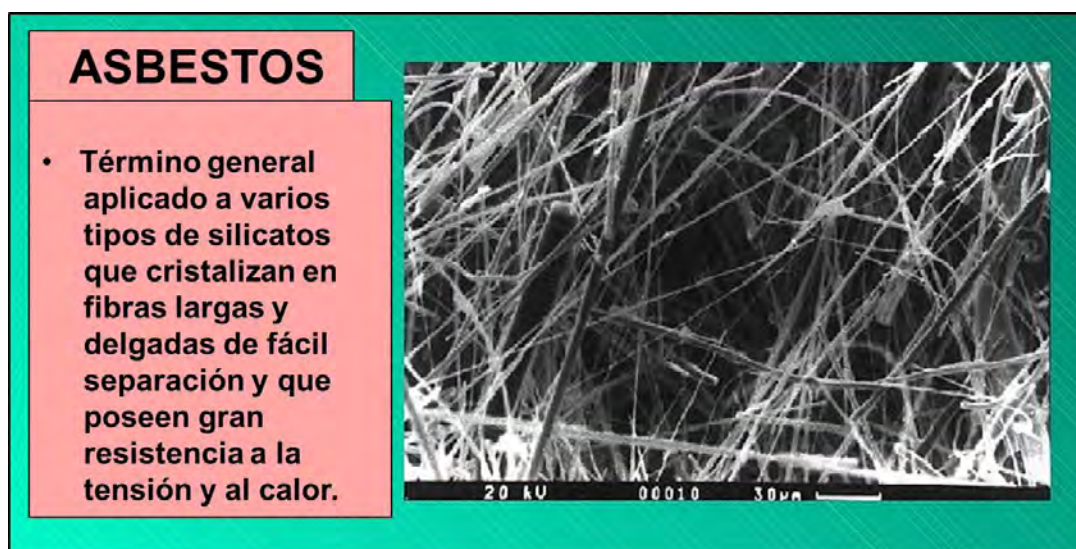



Fig. 14.34 Asbestos (slideshare).

**Clínica:** disnea de esfuerzo, tos seca, opresión centrotorácica, insuficiencia respiratoria, cianosis, dedos hipocráticos. Cursa con pequeños nódulos fibrosos pulmonares.

**Diagnóstico: Rx de tórax:** pequeñas opacidades irregulares reticulonodulares, opacidades redondeadas pequeñas, engrosamiento pleural (Fig. 14.35).



**ASBESTOSIS: Rx de tórax**



**Radiografía:**

- Opacidades irregulares pequeñas predominantes en los 2/3 inf de los campos pulmonares.
- Ocasionalmente opacidades redondeadas pequeñas, con engrosamiento pleural, circunscrito o difuso con calcificaciones, reduciendo la capacidad vital y los famosos "dedos hipocráticos"

Fig. 14.35 Asbestosis: Rx de tórax (slideshare).

**b. Silicosis:** enfermedad ocupacional más antigua dentro de las neumoconiosis. Se caracteriza por inducir una fibrosis nodular.

**Etiología:** inhalación repetida de polvo de sílice ( $\text{SiO}_2$ ). El riesgo silicógeno se ha relacionado con los trabajadores de minas, cortadores de piedra, industria siderometalúrgica, trabajadores del cristal, fundiciones, trabajadores de canteras.

**Fisiopatología:** los macrófagos alveolares fagocitan las partículas de sílice inhaladas que ingresan a los linfáticos y al tejido intersticial, causando la liberación de *citoquinas* (factor de necrosis tumoral- $\alpha$ , IL-1), *factores de crecimiento* (factor de crecimiento tumoral- $\beta$ ) y *oxidantes*, síntesis de colágeno y fibrosis. Los macrófagos muertos liberan sílice en el tejido intersticial y forman *nódulos silicóticos* patognomónicos.

**Clínica:** disnea, tos, expectoración, insuficiencia respiratoria por fibrosis (**cuadro 14.5**).

Cuadro 14.5: tipo	Aparición	Síntomas	Opacidades	Complicaciones
Clásica	Lenta	Disnea mínima	Escasas (0.5-5 mm)	20-30%
Complicada	Lenta	Tos, disnea	Grandes (10 mm)	Infección. Insuficiencia resp.
Acelerada	Brusca	Disnea intensa	Numerosas (0.5-5 mm)	Infección. Enf. autoinmune
Aguda	Violenta	Disnea	Numerosas (0.5-5 mm)	Nódulos extrapulm. Proteinosis

Cursa con nódulos silicóticos fibrosos.

**Estrategias diagnósticas: criterios: (g. 14.36).**

- Clínico: historia clínica: exposición, síntomas y signos.
- Radiológico: Rx y TAC.
- Funcional: espirometría, capacidad pulmonar, difusión pulmonar.
- Anatomopatológico: biopsia pulmonar, mediastinoscopia: biopsia ganglionar.

## SILICOSIS

### Estrategias diagnósticas

- Criterio Clínico
  - Historia clínica.
    - Antecedentes de exposición.
    - Características del trabajo desempeñado.
    - Síntomas y signos
- Criterio Radiológico
  - Clasificación Radiológica ILO para Neumoconiosis.
  - Clasificación Tomográfica para Neumoconiosis.
- Criterio Funcional
  - Espirometría.
  - Volúmenes y Capacidades Pulmonares.
  - Pruebas de Difusión Pulmonar
- Criterio Anatomopatológico
  - Biopsia de pulmón
  - Mediastinoscopia para biopsia de ganglios.

Fig. 14.36 Silicosis: estrategias diagnósticas (slideshare).

**Diagnóstico:** Rx: nódulo silicótico fibroso.

**Diagnóstico diferencial:** asma, estasis cardíaca crónica, TBC, actinomicosis, histoplasmosis, otras neumoconiosis (Fig. 14.37).

## SILICOSIS

### Diagnóstico:

- **Rayos X: nódulo silicótico**
- **Pruebas de función respiratoria: patrón restrictivo**
- **Diagnóstico diferencial:**
  - Asma
  - Estasis cardíaca crónica
  - TBC
  - Actinomicosis
  - Histoplasmosis
  - Otras neumoconiosis

Fig. 14.37 Silicosis: diagnóstico (slideshare).

**Diagnóstico:** Rx de tórax: nódulos silicóticos (Fig. 14.38).

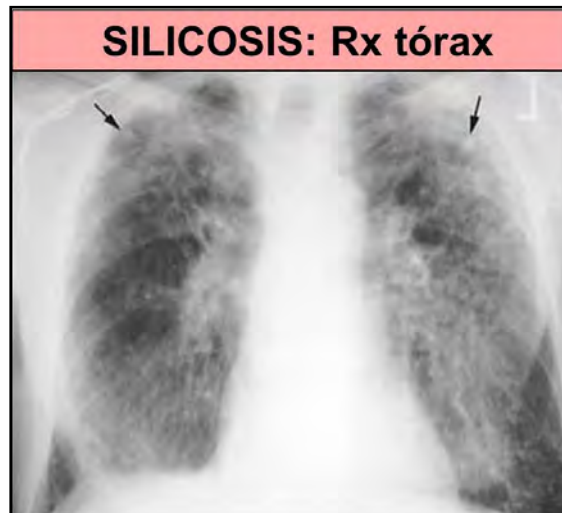


Fig. 14.38 Silicosis: Rx de tórax (slideshare).

**Tratamiento:** sintomático, cese de exposición al agente causal, corticoides, broncodilatadores.

**D. Neumopatías intersticiales idiopáticas:** grupo de entidades de causa desconocida que comprometen el intersticio: espacio comprendido entre la membrana basal epitelial y endotelial. Afectan: espacio aéreo, intersticio pulmonar y vasos sanguíneos. Son idiopáticas: cuando se descartan otras causas: drogas, colagenosis, neumoconiosis, sarcoidosis. Inflamación crónica → **fibrosis** con alteraciones en la hematosis.

**Tratamiento:**

- **Corticoides:** prednisona 1 mg/kg/día, VO por 3 meses, luego 0.25-0.5 mg/kg/día VO.
- **Inmunosupresores:** azatioprina 2-3 mg/kg/día VO o ciclofosfamida 2mg/kg/día VO.
- **Antifibróticos:** colchicina 0.6 mg VO 2/día, perfenidona, interferón gamma-16.
- **Trasplante pulmonar.**

**a. Fibrosis pulmonar idiopática (FPI) (figs. 14.39-14.40):** hay sustitución del tejido pulmonar por tejido conectivo sin causa conocida. Adultos: 50-70 años.

## FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA

**La fibrosis pulmonar es una enfermedad pulmonar intersticial caracterizada por la sustitución del tejido pulmonar por tejido conectivo.**

\* ¿Qué es el tejido conectivo?  
El tejido conectivo es de origen mesodérmico. Conecta un tejido con otro.




Fig. 14.39 Fibrosis pulmonar idiopática (slideshare).

**FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA**  
**TIPOS:**



**Idiopática, también conocida como neumonías intersticiales:**

- Usual. Es la más habitual, por lo que la denominación de fibrosis pulmonar idiopática se ha reservado a este tipo.
- Descamativa.
- Aguda.
- No específica.

Fig. 14.40 Fibrosis pulmonar idiopática: tipos (slideshare).

**Genética (Fig. 14.41):** es autosómica dominante. La mutación del gen de la proteína C y A2 del surfactante se asocia a la forma familiar. El gen de la telomerasa: 15% de FPI y 3% a esporádicos.

**FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA**  
**Genética:**

1. Gen de susceptibilidad para FPI familiar: el LMOD2 (4q31)
2. Autosómica dominante
3. Mutación del gen de la proteína C y A2 del surfactante se ha asociado a la forma familiar.
4. Gen de la telomerasa: 15% de la FPI y 3% de casos esporádicos

Fig. 14.41 Fibrosis pulmonar idiopática: genética (slideshare).

**Clínica:** dolor torácico, tos, fiebre, hipocratismo digital, disnea de esfuerzo (Fig. 14.42).

**FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA**  
**CLÍNICA:**

- Dolor torácico (ocasionalmente)
- Tos (por lo general seca) o con flemas
- Fiebre
- Disminución en la masa corporal
- Disminución a la tolerancia a la actividad
- Agrandamiento en forma de bulbo de las yemas de los dedos y uñas
- Dificultad para respirar (durante una actividad).



Fig. 14.42 Fibrosis pulmonar idiopática: clínica (slideshare).

Presenta cuatro características histopatológicas:

- Fibrosis intersticial en un patrón parcheado.
- Cicatrización intersticial.
- Panalización.
- Focos de fibroblastos.

**Tratamiento:** interferón gamma-1 $\beta$ , bosentan, ambrisentan y anticoagulantes, pero en la actualidad ya no se consideran opciones de tratamiento eficaces.

**b. Neumonía intersticial aguda (NIA):** al inicio del proceso hay una fase exudativa, con presencia de membranas hialinas. La mortalidad en la fase aguda alcanza al 70%. Mayor incidencia: 50 años.

**Clínica:** curso agudo. Luego de una o dos semanas se produce una organización del exudado intra-alveolar tras la ruptura de la membrana basal alveolar y la migración- proliferación de fibroblastos y miofibroblastos, que llevan a una fibrosis intersticial con zonas de panalización y metaplasia escamosa bronquiolar. Son frecuentes los trombos en arterias pulmonares. En la fase exudativa es fundamental el daño irreversible de los neumocitos y la liberación de mediadores inflamatorios: TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  y citoquinas. La pérdida de la barrera epitelial motiva la exudación proteinácea a los espacios alveolares y la formación las membranas hialinas.

**Diagnóstico Rx:** infiltrados alveolares bilaterales (fig. 14.43).

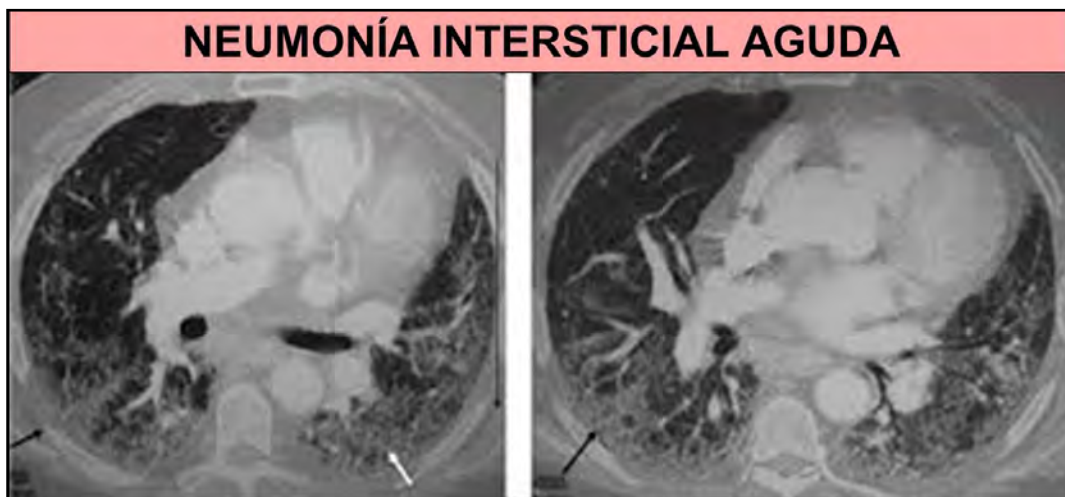


Fig. 14.43 Neumonía intersticial aguda: Rx (researchgate.net).

Mal pronóstico: 50% de supervivencia.

**Tratamiento:** altas dosis de corticoides (IV).

**c. Neumonía intersticial linfoide (NIL):** variante de la hiperplasia linfoide pulmonar con predominio de las alteraciones intersticiales. La forma idiopática es excepcional. Deben descartarse inmunodeficiencias (HIV) y enfermedades autoinmunes (Sjögren).

**Clínica:** el inicio suele ser subagudo con tos, disnea de esfuerzo y, en ocasiones, síntomas sistémicos con frecuente disglobulinemia. Cursa con un infiltrado pulmonar intersticial linfocitario difuso multifocal.

**Diagnóstico: lavado bronquial:** hay linfocitosis evidente.

**Rx:** nódulos centrolobulillares, imágenes en vidrio esmerilado. Patrón: difuso y reticular (figs. 14.44-14.45).

**TAC:** evidencia un patrón retículo-nodular o micronodular difuso.

**Tratamiento:** 70% de los pacientes responden a los corticoides, mientras un 5% evolucionan a linfoma.

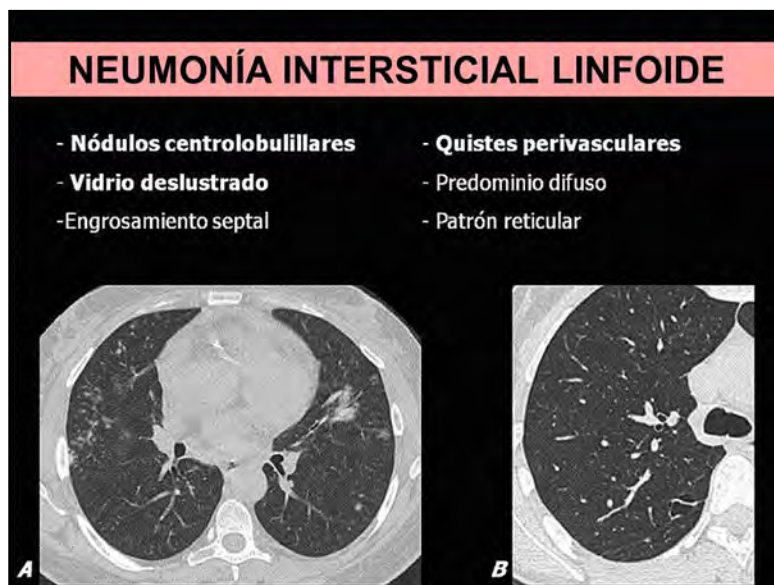


Fig. 14.44 Neumonía intersticial linfoide: Rx (Seram).

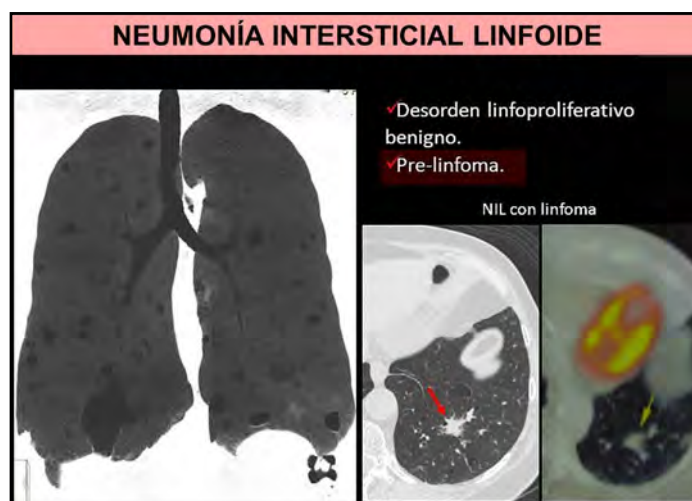


Fig. 14.45 Neumonía intersticial linfoide: Rx (slideshare).

**d. Neumonía organizada criptogénica (NOC):** proceso fibrosante activo en *bronquiolos distales* (bronquiolitis obliterante con neumonía organizada). Asociada a: colagenosis, neoplasias, agentes tóxicos.

**Clínica:** inicio subagudo con tos, disnea y, a menudo, fiebre, astenia y disminución de peso. Evoluciona en semanas o meses y su pronóstico es favorable. Se registra una neumonía organizada con gran fibrosis. Hay reparación tisular inespecífica con ocupación de los espacios aéreos distales por yemas de tejido fibroinflamatorio laxo que se extiende de un alvéolo a otro a través de los poros de Kohn, ocasionando una distribución de la afectación parcheada en torno a pequeñas vías aéreas.

**Diagnóstico:** pruebas de función respiratoria con patrón restrictivo leve a moderado.

**TAC:** evidencia opacidades nodulares múltiples o consolidación de espacios aéreos de distribución subpleural o peribronquiolar, de predominio basal, que pueden migrar. En otras ocasiones hay una imagen única más o menos nodular e incluso hay pacientes con un patrón infiltrativo con pequeñas opacidades alveolares.

**Lavado bronquial:** linfocitosis del 20 al 40% con disminución del cociente T4/T8, a veces con neutrofilia y/o eosinofilia (menor del 25%).

**Clínica:** tos, disnea, fiebre, astenia, pérdida de peso.

**Diagnóstico:** Rx de tórax: focos de consolidación uni/bilaterales; TAC: áreas de consolidación de espacio aéreo (fig. 14.46).

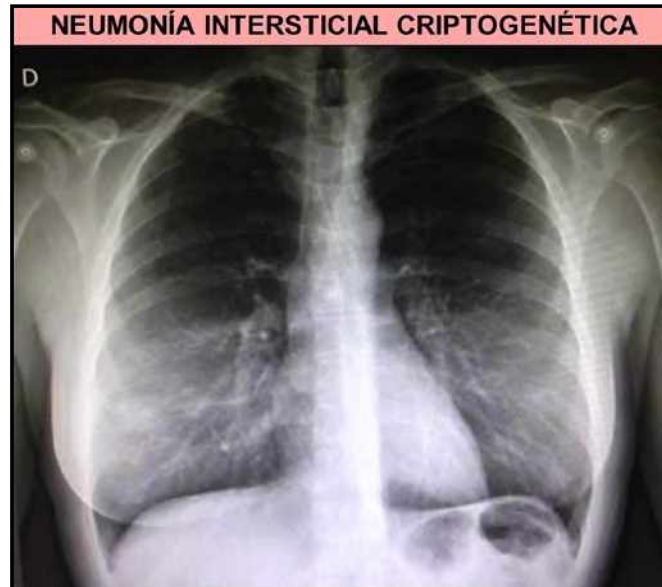


Fig. 14.46 Neumonía intersticial criptogénica: Rx (SciELO).

**Evolución:** es buena, con respuesta rápida a los corticoides en el 80% de los pacientes, aunque la recidiva es habitual al disminuir la dosis. Las recidivas no alteran el pronóstico. Buen pronóstico, pero alta tasa de recidiva (50%).

**- Tratamiento:**

- Glucocorticoides: (responde 80%): 0.5-1.9 mg/kg/día inicial, por 6 meses.
- Ciclofosfamida.

**e. Neumonía intersticial inespecífica (NII):** enfermedad pulmonar intersticial difusa. Presenta trastornos subyacentes: conectivopatías, neumo-patías intersticiales por drogas y se trata de un proceso restrictivo subagudo con presentación similar a la fibrosis pulmonar idiopática. Se ve en mujeres que no han fumado y se relaciona con una enfermedad febril. Curso benigno. Cursa con aumento del intersticio, engrosamiento septal, inflamación y fibrosis.

**Clasificación:**

- Grupo I: inflamación intersticial predominante
- Grupo II: inflamación y fibrosis
- Grupo III: fibrosis predominante
- **Laboratorio:** linfógena, aumento de LDH, fibrinógeno elevado.
- **Rx de tórax:** infirados intersticiales difusos. Infirados alveolares y nodulillares (fig. 14.47).
- **TAC-AR:** infirados en vidrio esmerilado, infirados en panal de abeja.

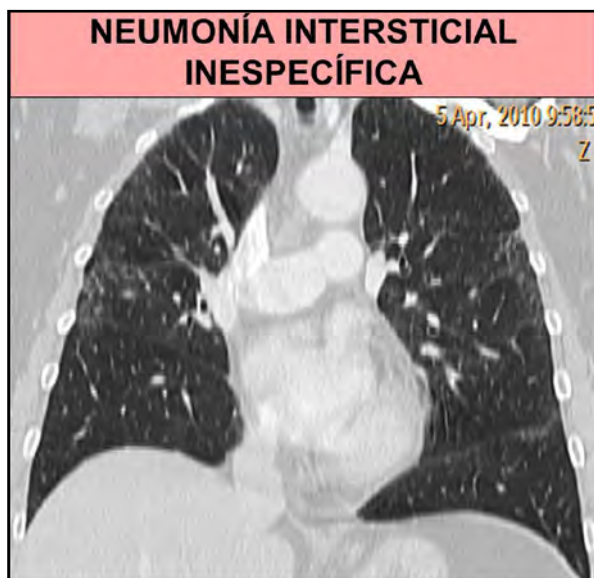


Fig. 14.47 Neumonía intersticial inespecífica: Rx (Researchgate).

f. **Neumonía intersticial descamativa (NID)**: enfermedad intersticial poco frecuente que se observa en fumadores crónicos (40-50 años). No se asocia a síntomas sistémicos, ni a otras enfermedades.

**Etiología**: desconocida.

**Clínica**: disnea, tos. Muestra acúmulos de macrófagos intraalveolares con fibrosis intersticial mínima.

**Diagnóstico Rx**: (Fig. 14.48): áreas de consolidación bronquiolar y subpleural. Opacidades difusas. **TAC**: predominan las imágenes de atenuación en vidrio esmerilado, aunque puede haber engrosamiento difuso de los septos alveolares.

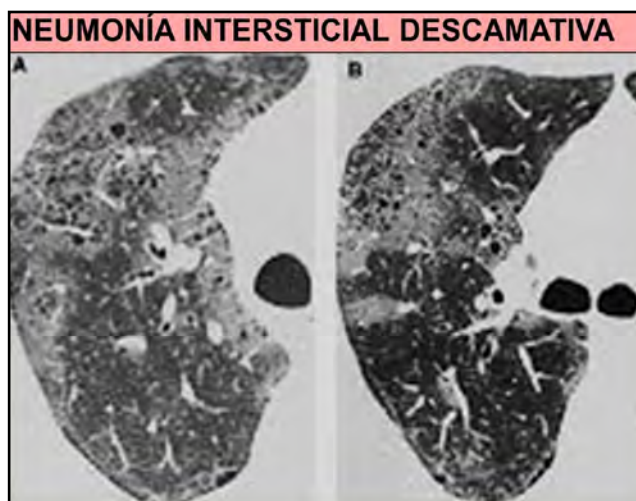


Fig. 14.48 Neumonía intersticial descamativa: Rx (Slideshare).

**Supervivencia**: 70% a los 10 años.

**Tratamiento**: cese del tabaco y corticoides.

## 17. Neoplasias de pulmón (clasificación OMS, 2015).

### 1. Adenocarcinoma

1.1 Lepídico

1.2 Acinar



- 1.3 Papilar
- 1.4 Micropapilar
- 1.5 Sólido
- 1.6 Invasor:
  - 1.6.1 Mucinoso
  - 1.6.2 Mixto (mucinoso y no mucinoso)
- 1.8 Coloide
- 1.9 Fetal
- 1.10 Entérico
- 1.11 Mínimamente invasor: no mucinoso, mucinoso
- 1.12 Lesiones pre-invasoras:
  - 1.12.1 Hiperplasia adenomatosa atípica
  - 1.12.2 Adenocarcinoma *in situ*: no mucinoso, mucinoso
- 2. Carcinoma escamoso**
  - 2.1 Queratinizante
  - 2.2 No queratinizante
  - 2.3 Basaloide
  - 2.4 Lesión pre-invasora:
    - 2.4.1 Carcinoma escamoso *in situ*
- 3. Tumores neuroendocrinos:**
  - 3.1 Carcinoma de células pequeñas
  - 3.2 Carcinoma neuroendocrino de células grandes
    - 3.2.1 Carcinoma neuroendocrino combinado
  - 3.3 Tumor carcinoide: típico, atípico
  - 3.4 Lesión pre-invasora:
    - 3.4.1 Hiperplasia pulmonar idiopática difusa de células neuroendocrinas
- 4. Carcinoma de células grandes**
- 5. Carcinoma adenoescamoso**
- 6. Carcinoma pleomórfico**
- 7. Carcinoma de células fusiformes**
- 8. Carcinoma de células gigantes**
- 9. Carcinosarcoma**
- 10. Blastoma pulmonar**
- 11. Carcinomas inclasificables:**
  - 11.1 Carcinoma linfoepitelioma-*like*
  - 11.2 Carcinoma NUT
- 12. Tumor tipo glándula salival**
  - 12.1 Carcinoma mucoepidermoide
  - 12.2 Carcinoma adenoide quístico
  - 12.3 Carcinoma epitelial-mioepitelial
  - 12.4 Adenoma pleomórfico
- 13. Papilomas**
  - 13.1 De células escamosas
    - 13.1.1 Exofítico
    - 13.1.2 Invertido
- 14. Adenomas**
  - 14.1 Neumocitoma esclerosante
  - 14.2 Adenoma alveolar
  - 14.3 Adenoma papilar

- 14.4 Cistadenoma mucinoso
- 14.5 Adenoma de glándula mucosa
- 15. Tumores mesénquimáticos**
  - 15.1 Hamartoma pulmonar
  - 15.2 Condroma
  - 15.3 Tumores PEComatosos
    - 15.3.1 Linfangioleiomiomatosis
    - 15.3.2 PEComa benigno
      - 15.3.2.1 Tumor de células claras
      - 15.3.2.2 PEComa maligno
  - 15.4 Tumor congénito peribronquial miofibroblástico
  - 15.5 Linfangiomatosis pulmonar difusa
  - 15.6 Tumor miofibroblástico inflamatorio
  - 15.7 Hemangioendotelioma epitelioide
  - 15.8 Blastoma pleuropulmonar
  - 15.9 Sarcoma sinovial
  - 15.10 Sarcoma intimal de la arteria pulmonar
  - 15.11 Sarcoma mixoide pulmonar con translocación de EWSR1- CREB1
  - 15.12 Tumores mioepiteliales
    - 15.12.1 Mioepitelioma
    - 15.12.2 Carcinoma mioepitelial
- 16. Tumores linfohistiocíticos**
  - 16.1 Linfoma extranodal de zona marginal del tejido linfoide asociado a mucosas
  - 16.2 Linfoma B difuso de células grandes
  - 16.3 Granulomatosis linfomatoide
  - 16.4 Linfoma B de células grandes intravascular
  - 16.5 Histiocitosis de células de Langerhans pulmonar
  - 16.6 Enfermedad de Erdheim-Chester
- 17. Tumores de origen ectópico**
  - 17.1 Tumores de células germinales
    - 17.1.1 Teratoma maduro
    - 17.1.2 Teratoma inmaduro
  - 17.2 Timoma intrapulmonar
  - 17.3 Melanoma
  - 17.4 Meningioma, NOS
- 18. Tumores metastásicos**

**Cáncer de pulmón (CP):** A nivel mundial, es el cáncer más frecuente en ambos sexos, seguido del cáncer de mama, colon y recto, estómago e hígado. Afecta con más frecuencia a las personas entre los 50 a 60 años, siendo el tabaquismo el factor de riesgo más asociado. Es más frecuente entre las personas de sexo masculino, sin embargo la prevalencia en el sexo femenino se ha incrementado en los últimos diez años.

**Factores genéticos:** sólo un 16% de las personas fumadores desarrollen CP, lo que sugiere un perfile susceptibilidad genética. Aunque se han identificado ciertos genotipos vinculados al desarrollo de CP, aún no se ha reconocido un determinado linaje genético. Estudios epidemiológicos de casos controles y de cohortes sugieren que los familiares de un paciente tienen un riesgo dos veces superior para su desarrollo.

**Factores de riesgo:**

a) **Tabaco:** es la principal causa y representa el 90% de los casos en los países occidentales. La composición de los cigarrillos ha cambiado. Se han agregado fibres de acetato de celulosa y se han reducido los niveles de alquitrán y nicotina. Esto sugeriría una reducción del riesgo, sin embargo, ello no ha ocurrido

debido al agregado de otras sustancias adictivas como amoníaco y acetaldehídos. El riesgo aumenta con la duración del hábito de fumar y el número de cigarrillos fumados por día. El fumar tabaco en pipa también ha sido establecido como una causa de cáncer de pulmón.

**b) Exposición ocupacional:** el asbesto (amianto) es uno de los factores de riesgo más estudiados. Las pruebas epidemiológicas demostraron un aumento de siete veces de riesgo de cáncer pulmonar. También presentan riesgo aumentado los trabajadores relacionados con la industria del arsénico, azufre, cloruro de vinilo, hematita, materiales radiactivos, cromatos de níquel, productos de carbón, gas mostaza, éteres de cloro metilo, gasolina y derivados del diésel, hierro, berilio, sílice. El radón es un gas radiactivo que se produce por la desintegración natural del uranio. La relación con CP se estableció por primera vez en los mineros.

**c) Factores ambientales:** existe asociación causal entre la exposición ambiental al humo del tabaco y el CP lo que permite explicar un riesgo superior al 20% para su desarrollo en no fumadores.

**d) Factores del huésped:** algunos grupos han sugerido que las mujeres fumadoras son más susceptibles al CP debido a un probable factor hormonal.

**Clínica:** el CP suele ser clínicamente silente durante la mayor parte de su curso. Sin embargo, en el momento del diagnóstico, el 90% de los pacientes están sintomáticos; en el resto, el diagnóstico de CP se sospecha por hallazgos radiológicos.

Los síntomas y signos derivan del crecimiento tumoral local, de la obstrucción o invasión de las estructuras adyacentes, de la afectación de los grupos ganglionares regionales, de la diseminación hematológica extratorácica y de los efectos ocasionados por sustancias biológicas producidas por el tumor: síndromes paraneoplásicos. **Clínica:** tos crónica, disfonía, hemoptisis, disnea, dolor torácico, astenia, pérdida de peso.

*Tumor del vértice pulmonar (de Pancoast):* crece cerca del plexo braquial, infrando las raíces cervical 8 y torácicas 1-2. Ocasiona dolor de hombro irradiado a la zona cubital del antebrazo, cambio en la temperatura cutánea y atrofia muscular.

*Parálisis del nervio laríngeo recurrente:* por compresión, o por invasión del tumor o de adenopatías, causa disfonía.

*Parálisis del nervio frénico:* provoca elevación del hemidiafragma y aumento de la disnea.

*Afectación de la cadena simpática y del ganglio estrellado:* provoca el síndrome de Horner: enofthalmos, ptosis, miosis y pérdida de sudoración homolateral.

*Síndrome de cava superior:* hinchazón de cara y cuello, venas dilatadas en torso, hombros y miembros superiores, cefalea, vértigo, somnolencia y visión borrosa.

*Taponamiento cardíaco:* puede revelar la afectación del pericardio y corazón.

*Invasión de esófago:* disfagia.

El CP puede metastatizar con más frecuencia en: *esqueleto, hígado, suprarrenales y cerebro*. El síntoma fundamental de las metástasis óseas es el dolor.

**Síndromes paraneoplásicos:** presentes en 10% de los pacientes con CP. Forman un grupo heterogéneo de cuadros clínicos no relacionados con los efectos físicos del tumor primario o de las metástasis.

Síndromes sistémicos:

Endocrinos (hipercalcemia, secreción inadecuada de hormona antidiurética, Cushing). Neurológicos (degeneración cerebelosa subaguda, mononeuritis múltiples, encefalomiелitis).

Esqueléticos (osteartropatía hipertrófica, dedos "en palillos de tambor"). Hematológicos (hipercoagulabilidad, reacción leucemoide).

Renales (síndrome nefrótico, glomerulonefritis).

Cutáneos (acantosis nigricans, dermatomiositis).

Metabólicos (acidosis láctica, hipouricemia).

**Diagnóstico:** clínica, Rx tórax, TAC, cito-histopatología, broncoscopía, biopsia.

**Estadificación TNM (Fig. 14.49):**

T: tumor.

N: nódulos linfáticos.

M: metástasis.

CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE PULMÓN				
T1 ( $\leq 2$ cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 ( $>2$ cm $\leq 3$ cm)	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 ( $>3$ cm $\leq 5$ cm)	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 ( $>5$ cm $<7$ cm)	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T2 ( $\geq 7$ cm)	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (invasión directa)	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (nódulos en el mismo lóbulo)	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (extensión)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (nódulos ipsilaterales)	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1a (efusión pleural)	IV	IV	IV	IV
M1a (nódulos contralaterales)	IV	IV	IV	IV
M1b (metástasis a distancia)	IV	IV	IV	IV

Fuente: National Cancer Institute (disponible en: [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov))

Fig. 14.49 TNM (NCI).

**Descriptor T: tumor primario:**

**TX:** no se puede valorar el tumor primario, o hay tumor demostrado por la presencia de células malignas en el esputo o lavados bronquiales, pero no visible en las técnicas de imagen o broncoscopia.

**T0:** sin evidencia de tumor primario.

**Tis:** carcinoma in situ.

**T1:** tumor de  $\leq 3$  cm de diámetro mayor, rodeado de pulmón o pleura visceral y sin evidencia broncoscópica de invasión más proximal que el bronquio lobar.

**T2:** tumor con cualquiera de los siguientes datos en relación al tamaño o a la extensión:

- Más de 3 cm de diámetro mayor.
- Afecta el bronquio principal a 2 cm o más de la carina principal
- Invade la pleura visceral.
- Asociado con atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, pero no afecta a un pulmón entero.

**T3:** tumor de cualquier tamaño, que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluye tumores del vértice pulmonar), diafragma, pleura mediastínica o pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal a menos de 2 cm de la carina principal, pero sin afectación de la misma; o atelectasia o neumonitis obstructiva asociada del pulmón entero.

**T4:** tumor de cualquier tamaño, que invade cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; nódulo/s tumoral/es satélites del original, en el mismo lóbulo; tumor con derrame pleural maligno.

**Descriptor N (Ganglios linfáticos regionales):**

**NX:** no se pueden valorar los ganglios regionales.

**N0:** sin metástasis ganglionares regionales.

**N1:** metástasis en los ganglios peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales.

**N2:** metástasis en los ganglios mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales.

**N3:** metástasis en los ganglios mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclavicular ipsi/contralaterales).

**Descriptor M (Metástasis a distancia):**

**MX:** no se puede valorar la presencia de metástasis a distancia.

**M0:** sin evidencia de metástasis a distancia.

**M1:** metástasis a distancia que incluye nódulo/s tumoral/es en otro lóbulo, ipsi- o contralateral.

**Tratamiento:**

**A. Quirúrgico:** la cirugía es el único tratamiento con posibilidades reales de supervivencia a largo plazo en estadios iniciales. Sin embargo, la resección completa no asegura la curación, que varía en función del estadio. El 80% de las recaídas se producen en los 2 primeros años tras la cirugía. Se puede hacer: *neumectomía, lobectomía, segmentectomía o resección en cuña.*

El *cáncer pulmonar de células no pequeñas (CPCNP)* con enfermedad temprana, T1aN0M0, tiene buena sobrevida y alta tasa de curación con cirugía. Solo los estadios clínicos I y II son elegibles para cirugía; los estadios IIIA deben recibir tratamiento con quimioterapia; radioterapia local y regional del tumor en forma concurrente (sincrónica) o telecrónica (consecutiva); seguida de cirugía en pacientes con buena respuesta a la quimiorradiación. Los pacientes en estadio IIIB, por lo general, recibirán tratamiento paliativo y, en casos excepcionales, se considerará la cirugía. Finalmente, aquellos en estadio clínico IV deberán recibir tratamiento paliativo sea con quimioterapia, radioterapia o ambas.

En los pacientes que presenten un nódulo pulmonar de pequeñas dimensiones y con metástasis cerebral única, periférica de pequeñas dimensiones, se contemplará la posibilidad de cirugía tanto del tumor primario como de la metástasis cerebral, seguida de radioterapia holocraneal más quimioterapia sistémica y sin tumor visible mediante los exámenes por imágenes. El tratamiento paliativo con quimioterapia, radioterapia o ambas para EC IV, incluye, tratamiento biológico, paliación con láser, argón plasma, radiofrecuencia, stent endobronquial, o manejo paliativo.

El *cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)* puede tener indicación quirúrgica, frente a micromódulos o nódulos solitarios sin evidencia de metástasis ganglionar intrapulmonar, hilar o mediastinal. Se ha considerado la administración de quimioterapia convencional al encontrarse metástasis ganglionar regional en el estudio patológico.

Se utilizan combinaciones de dosis intensivas de cisplatino, vincristina, doxorubicina, vincristina/etoposido y cisplatino (CAV/EP). La radiación complementaria al primario y ganglios regionales está considerada así como la radioterapia cerebral profáctica.

**B. Quimioterapia (QT):**

La terapia concurrente tuvo una reducción relativa de la mortalidad. Diversos estudios han probado que la combinación con dos drogas es superior a las terapias con una y tres drogas. Los agentes recomendados en segunda línea son docetaxel, erlotinib, gefinib o pemetrexed.

**Esquemas de QT en carcinoma de células no pequeñas (CCNP):**

- Compuestos de Platino (Cis-P, Carbo-P) más Vinblastina o Etoposide
- Compuestos de Platino (Cis-P, Carbo-P) más Taxanes (Paclitaxel, Docetaxel), o Camptotecinas (Irinotecan, Topotecan), o Gemcitabina .

**Esquemas de QT en carcinoma de células pequeñas (CCP):**

- Platino + Etoposido (PE)
- Platino + Etoposido + Ifosfamida (ICE)
- CFM + Adria + Platino (CAP)
- CFM + Adria + Vincristina (CAV)
- CFM + Adria + Etoposido (CAE)

**C. Radioterapia (RT):** puede estar indicada como tratamiento adyuvante; como tratamiento primario en enfermedad no resecable o médicamente inoperable; y como terapia paliativa.

En el CPCNP sólo la radioterapia conformacional 3D (RTC3D) con trazado del volumen blanco con tomografía computarizada permite la planificación adecuada para la radioterapia de dosis alta.

En tanto que la radioterapia estereotáxica se considera para paciente con lesiones inoperables en estadio clínico I con lesiones periféricas y ganglios negativos, estas lesiones deben ser menores a 5 cm en su máxima extensión. La irradiación prodrástica del SNC mejora las tasa de supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes que han alcanzado una remisión completa, igualmente, reduce el riesgo de metástasis cerebrales.

En las metástasis cerebrales se indica dosis altas y fraccionadas. En pacientes con metástasis única con tumor primario controlado se prefieren esquemas de fraccionamiento combinados con cirugía.

La radiación en las metástasis óseas con esquemas de fraccionamiento consigue buenos resultados.

El **cuadro 14.7** es un resumen de los esquemas de tratamientos básicos.

**Cuadro 14.7**

<b>Carcinoma células no pequeñas: CCNP</b>		<b>Carcinoma células pequeñas: CCP</b>	
ETAPA	TRATAMIENTO	ETAPA	TRATAMIENTO
I	Cirugía*	I	Cirugía + QT (RT)**
II	Cirugía*	II	Cirugía + QT (RT)**
IIIA	Cirugía* + QT (RT) RT y/o QT	IIIA	QT (RT) + cirugía en T3N1
IIIB	RT y/o QT (cirugía)	IIIB	QT y/o RT
IV	QT y/o RT. Tratamiento sintomático.	IV	QT y/o RT. Tratamiento sintomático.

\* En los casos que no sea posible la cirugía se puede aplicar RT y/o fototerapia según el caso con intención curativa. No está demostrado que la QT y/o RT adyuvantes mejoren supervivencia en etapas I y II, pero pueden realizarse en el marco de ensayos clínicos, en particular con nuevas drogas en esquemas basados en platino.

\*\* RT adicional sobre borde de sección o en ganglios mediastinales.

**D. Microarrays:** en CP es útil para detección y diagnóstico de genes que se activan o se reprimen, así como para la detección de las amplificaciones y deleciones de ADN que contribuyen a su desarrollo y progresión. En el CCNP se han identificado como importantes los genes **EGFR, HER2, p53, RRM1** y **ERCC1**; el análisis de dichos genes en los pacientes puede predecir su supervivencia, y su utilidad está considerada en la respuesta al tratamiento. Con esta plataforma tecnológica se vienen desarrollando beneficios en el campo genético: expresión de genes antiapoptóticos, represión transcripcional, carcinogenicidad, agresión tumoral, respuesta terapéutica frente a la QT. Los blancos moleculares permiten tratamientos personalizados.

## Referencias

- Abraham DJ, Varga J. Scleroderma: from cell and molecular mechanisms to disease models. Trends Immunol 26(11):587-595, 2005.
- Ahn DG et al. Current Status of Epidemiology, Diagnosis, Therapeutics, and Vaccines for Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). J Microbiol Biotechnol 28;30(3):313-324, 2020.
- Alfageme I y col. Grupo de estudio de la neumonía adquirida en la comunidad. Normativas para el diagnóstico y el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Arch Bronconeumol 41:272-289, 2005.

- Baxi SN, Phipatanakul W. Role of allergen exposure and avoidance in asthma. *Adolesc Med State Art Rev* 21 (1):57-71, 2010.
- Carrington CB et al. Chronic eosinophilic pneumonia. *N Engl J Med* 280:787-98, 1996.
- Chen E, Miller GE. Stress and inflammation in exacerbations of asthma. *Brain Behav Immun* 21 (8):993-9, 2007.
- Copley SJ et al. Asbestosis and idiopathic pulmonary fibrosis: comparison of thin-section CT features. *Radiology* 229:731-736, 2003.
- Dubois E. Clinical Manifestations of Systemic Lupus erythematosus: Analisis de 520 casos. *JAMA*:104-111, 1990.
- Fernández Fabrellas J. y col. Acute lung injury as initial manifestation of diffuse alveolar hemorrhage. *An Med Interna*, 16: 281-284, 1999.
- Font J, Espinosa G, Cervera R. Lupus eritematoso sistémico- Actualización. Servicio de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Clinic. Barcelona. *Medicine* 9 (30):1942- 1952, 2005.
- Gertz M, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis. Response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)* 70:246-256, 1991.
- Green RJ et al. Pulmonary capillaritis and alveolar hemorrhage. Update on diagnosis and management. *Chest* 110:1305-1316, 1996
- Hamacher J, Lucas R, Lijnen HR. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  and Angiostatin Are Mediators of Endothelial Cytotoxicity in Bronchoalveolar Lavages of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 166:651-656, 2002.
- Kamp DW, Weitzman SA. Molecular basis of asbestos induced lung injury. *Thorax* 54:638-652, 1999.
- Kooraki S et al. Coronavirus (COVID-19) Outbreak: What the Department of Radiology Should Know. *J Am Coll Radiol* 17(4):447-451, 2020.
- Lacasse Y. et al. Clinical diagnosis of hypersensitivity pneumonitis. *Am J Respir Crit Care Med* 168:852-858, 2003.
- Lai CC et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): Epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents* 55(3):105924, 2020.
- Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)* 20(2):124-127, 2020.
- Leroy O et al. A five-year study of severe community-acquired pneumonia with emphasis on prognosis in patients admitted to an intensive care unit. *Intensive Care Med* 21:24-31, 1995.
- Lim WS et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 58:377-382, 2003. Sociedad Española de Neumología y Cirugía.
- Lipes Jed, Bojmehrani, Lellouche F. Low Tidal Volume Ventilation in Patients without Acute Respiratory Distress Syndrome: Paradigm Shift in Mechanical Ventilation. Hindawi Publishing Corporation, *Critical Care research and practice*, ID 416862, 2012.
- Liu Y et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *J Travel Med* 13:27(2), 2020.
- López M. Eosinophilic pneumonia. *Ann Allergy* 71:338-9, 1996.
- Martínez Vázquez JM y col. Valoración clínica de 66 casos de amiloidosis secundaria. *Med Clin (Barc)* 85:350-355, 1985.
- Matthay M and Zemans R. Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Annu Rev Pathol* 28:147-163, 2011.
- McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Engl J Med* 346:429-37, 2002.
- Minah Park M et al. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence. *Clin Med* 9:967, 2020.

- Morel PA et al. HLA and ethnic associations among systemic sclerosis patients with anticentromere antibodies. *Hum Immunol* 42(1):35-42, 1995.
- Morel PA et al. Severe systemic sclerosis with anti-topoisomerase I antibodies is associated with an HLA-DRw11 allele. *Hum Immunol* 40(2):101-110, 1994.
- Mossman BT, Churg A. Mechanisms in the pathogenesis of asbestosis and silicosis. *Am J Respir Crit Care Med* 157:1660-1680, 1998.
- Murayama J et al. Lung fibrosis in hypersensitivity pneumonitis. Association with CD4+ but not CD8+ cell dominant alveolitis and insidious onset. *Chest* 104:38-43, 1993.
- Niederman MS et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1730-1754, 2001.
- Patel AM et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol* 108:661-670, 2001.
- Persson A. Pulmonary alveolar proteinosis. In: Fishman's pulmonary diseases and disorders. 3rd edition, McGrawHill, New York. Vol 1:1225-1230, 1998.
- Presneill J et al. Pulmonary alveolar proteinosis. *Clin Chest Med* 25: 593-613, 2004.
- Roch A, Guervilly C, Papazian L. Fluid Management in Acute Lung Injury and ARDS. Roch et al. *Annals of Intensive Care* 1:16, 2011.
- Rodrigo GJ, Nannini LJ. Comparison between nebulized adrenaline and beta2 agonists for the treatment of acute asthma. A meta-analysis of randomized trials. *Am J Emerg Med* 24 (2):217-22, 2006.
- Rose C, King TE. Controversies in hypersensitivity pneumonitis. *Am Rev Respir Dis* 145: 1-2, 1992.
- Rosenow EC. The spectrum of drug-induced pulmonary diseases. *Am Intern Med* 77:977-91, 1992.
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* 109:102433, 2020.
- Sahhar J, Littlejohn G, Conron M. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: the need for early screening and treatment. *Intern Med J* 34(11):626-638, 2004.
- Sin DD et al. Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA* 290:2301-2312, 2003.
- Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr* 87(4):281-286, 2020.
- Specks U. Diffuse alveolar hemorrhage syndromes. *Curr Opin Rheumatol* 13:12-17, 2001.
- Steen VD. Lung in systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol* 11(1):40-46, 2005.
- Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Chest* 55:405-16, 2000.
- Trad S et al. Pulmonary arterial hypertension is a major mortality factor in diffuse systemic sclerosis, independent of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 54(1):184-191, 2006.
- Trapnell BC, Whitsett JA, Nakata K. Pulmonary alveolar proteinosis, mechanisms of disease. *N Engl J Med* 349:2527-39, 2003.
- Valeyre D, Letourneaux M. Asbestose. *Rev Mal Respir* 16:1294-1307, 1999.
- Vassallo R et al. The overlap between respiratory bronchiolitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary Langerhans cell histiocytosis: high resolution TC, histologic and functional correlations. *Chest* 124:1199-205, 2003.
- Vassallo R et al. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *N Engl J Med* 342:1969-78, 2000.
- Vereza H et al. Eosinofia pulmonar. Estudio clínico de 6 casos. *Arch Bronconeumol* 21:26-8, 1997.
- Wagner GR. Asbestosis y Silicosis. *Lancet* 349: 1311-1315, 1997.
- Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *NEJM* 342:1334-1349, 2000.
- Wilson TA, Anaf RC, Hubmayr RD. Mechanics of edematous lung. *Journal of Applied Physiology* 90:2088-93, 2001.
- Winn RE, Killef MH, Meyer JL. Pulmonary involvement in the hypereosinophilic syndrome. *Chest* 105:656-60, 1994.



- Yuen KS et al. SARS-CoV-2 and COVID-19: Almost important research questions. *Cell Biosci* 16;10:40, 2020.
- Zambrano J y col. Manifestaciones pulmonares en el lupus eritematoso generalizado. Una breve revisión. *Rev. Médica del Hospital General de México* 67(1):241-249, 2004.
- Zemans RL, Matthay MA. Bench to bedside review: the role of the alveolar epithelium in the resolution of pulmonary edema in acute lung injury. *Crit Care* 8:469-77, 2004.

ASPECTOS INMUNOLÓGICOS  
EN LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

**Respuesta inmune:** en la *inmunidad innata* se activan los *fagocitos* y las *células natural killer (NK)*, mientras que en la *inmunidad adquirida* asumen su rol los *linfocitos B (LB)* que generan *anticuerpos* a través de los *plasmocitos* y los *linfocitos T (LT)* que se expresan en las *células T efectoras* (Fig. 15.1).

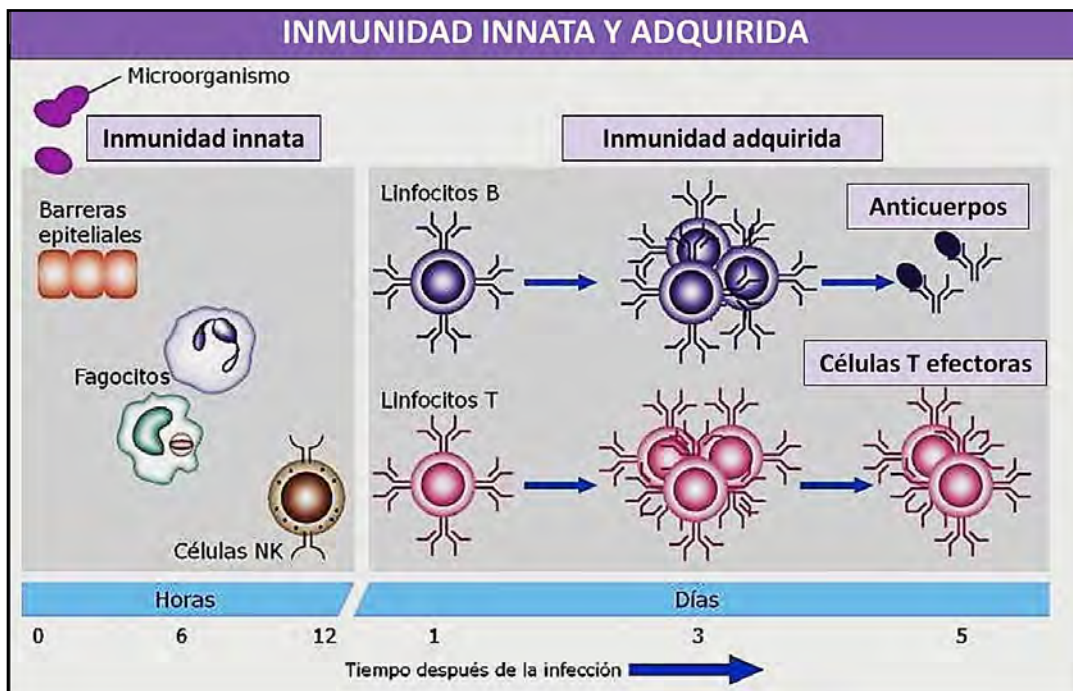


Fig. 15.1 Inmunidad innata y adquirida (educar.chile).

La respuesta inmune implica la *captación y presentación del antígeno* mediante: *células dendríticas, macrófagos y LB* que deriva en las respuestas de la *inmunidad celular (LT y macrófagos)* y *humoral (LB y plasmocitos)* (Fig. 15.2).

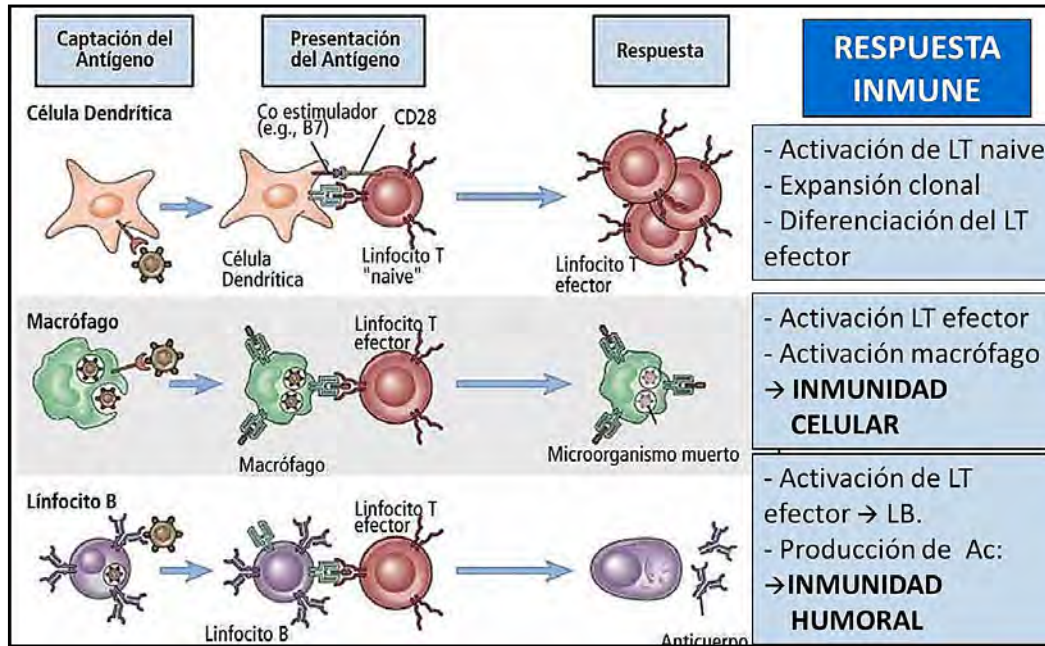


Fig. 15.2 Inmunidad celular y humoral (elsevier.es).

Cuando se activa la línea de **LB** de la respuesta inmune, también se estimulan los *plasmocitos* (anticuerpos), los *fagocitos*, las *NK* y la *casca* del complemento. Se logra: **neutralización, opsonización, fagocitosis y lisis de los microorganismos**, con activación del complemento (Fig. 15.3).

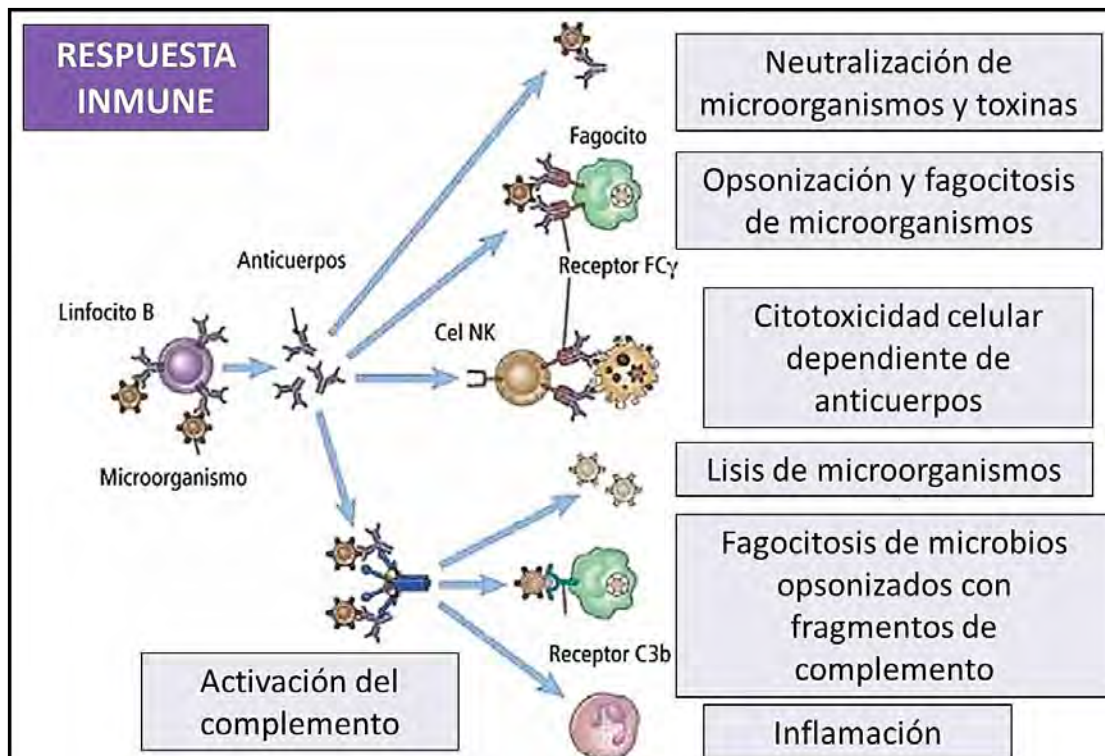


Fig. 15.3 Respuesta inmune (sciencedirect).

En la **Figura 15.4** se presenta las vías de diferenciación T e interleuquinas.

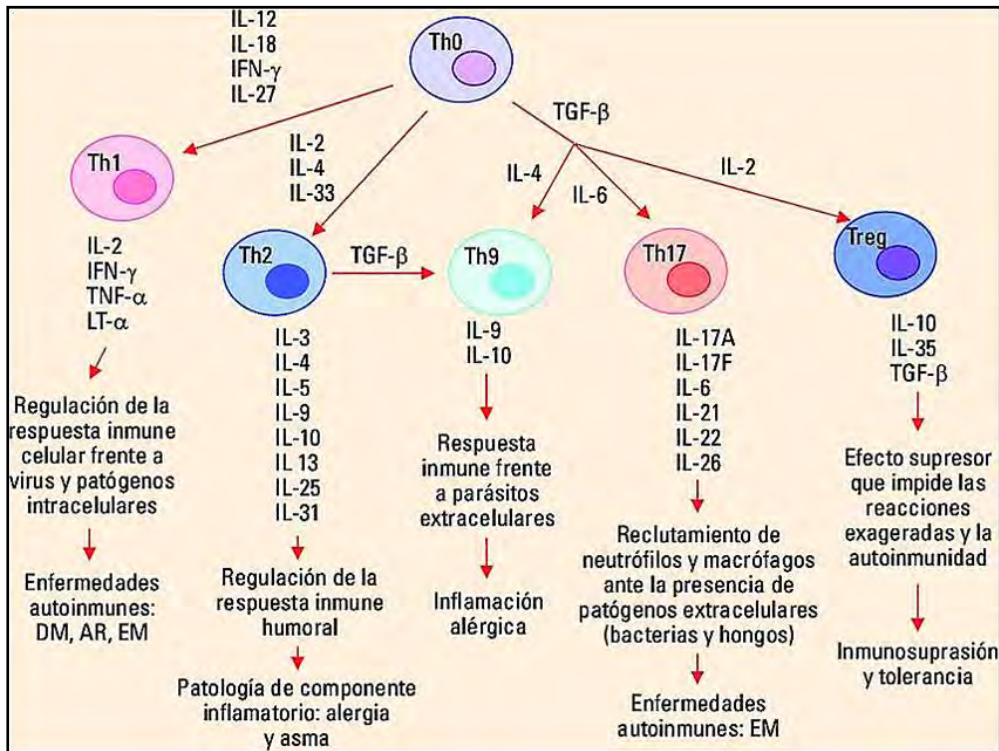


Fig. 15.4 Vías T de respuesta inmune (Reseachgate.net).

**1. Asma y respuesta inmune:** los **LT colaboradores (LT-CD4+)** y sus productos de secreción tienen un papel central en la respuesta inmune de los asmáticos. Los **LTh** específicos de antígeno generan respuesta mediante la secreción de **citoquinas: IL-4, IL-13, IL-5, IL-9**. Se demostró que los **LTh** están implicados en el asma inflamatoria induciendo *neutrofilia*. La **IL-13** tiene un papel clave en la producción y liberación de *histamina, hipersecreción de moco, frosis subepitelial e infiltrado eosinofílico*.

- **Receptores tipo Toll-like (TLR):** familia de receptores con un dominio extracelular, transmembrana y citoplasmático que juegan un papel crítico en la activación del sistema inmune innato, mediante la activación de vías de señalización inflamatorias. Se conocen por lo menos 13 miembros **TLR** que se expresan en las células del sistema inmune y en células no inmunes: células epiteliales, endoteliales y fibroblastos.

TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6 y TLR11 se expresan en la superficie celular, mientras que TLR3, TLR7, TLR8 y TLR9 lo hacen en endosomas, lisosomas y retículo endoplásmico.

- **LT-CD4+ (colaboradores):** son esenciales para el desarrollo de la respuesta inmune y la memoria inmunológica contra los microorganismos patógenos. Existen subpoblaciones: **Th1, Th2, Th9, Th17 y Treg**.

- **Th1** producen altos niveles de *interferón  $\gamma$*  (IFN- $\gamma$ ), activan fagocitos, producen opsoninas y generan respuesta inmune celular. Tienen un papel importante en la protección contra patógenos intracelulares y están implicados en la autoinmunidad órgano-específica y en los desórdenes inflamatorios crónicos.

- **Th2** producen **IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13**, protegen contra parásitos y son responsables de la patogénesis de las enfermedades alérgicas como el asma atópica. Todos los seres humanos inhalan aeroalergenos (polen, ácaros, heces de cucarachas, caspa de mascotas) y producen anticuerpos específicos (**IgG1, IgG**). Las personas atópicas tienen una exagerada respuesta caracterizada por alta producción de **IgE**.

- **Th17** dan **IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-26**, implicadas en la protección frente a bacterias y hongos extracelulares. Son responsables de los desórdenes autoinmunes y del asma crónica severa. El *factor de crecimiento transformante  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) induce la transcripción del factor **Foxp3** y genera **LT**

**regulatorios.** La IL-6 inhibe la expresión del factor **Foxp3** y junto con **TGF-β** e **IL-1β**, promueven la diferenciación de los **LTh**.

- **LTh** secretan **IL-9** e **IL10**. Su papel está relacionado con asma alérgica y autoinmunidad. La expresión selectiva de **IL-9** en el pulmón causa *infiltración eosinofílica y linfocitaria*, así como hipertrofia de células epiteliales, producción de moco y un incremento en la producción del colágeno subepitelial.

- **LTh** producen **IL-22**. Estarían implicados en la *patología de la piel*.

- **LTreg**: son importantes en el mantenimiento de la homeostasis inmune en la vía respiratoria y su funcionamiento está alterado en el asma. Se han descrito subgrupos: **CD4+**, **CD25+** e **inducibles**. Los **LTreg** ejercen su acción inhibitoria y producen **IL10** y **TGF-β**, expresando moléculas inhibitorias, tal como el antígeno de *LT citotóxicos 4 (CTLA-4)*.

- **LT-CD8+ (citotóxicos)**: hay dos subpoblaciones: **Tc1** y **Tc2**. Estas células se han identificado en pacientes con asma, desorden pulmonar obstructivo crónico, enfermedad injerto contra huésped y varias neoplasias. Los **Tc1** producen **INF-γ**. Los dos tipos producen **IL-4** pero en menor cantidad respecto a los **LT-CD4+**. Los **LT-CD8+** son productores de **IL-4**, **IL-5** e **INF-γ**. La respuesta inmune en el asma bronquial se produce con activación de **células presentadoras de antígenos**, **LT**, **LB**, **plasmocitos**, **mastocitos** y **eosinófilos** (Fig. 15.5).

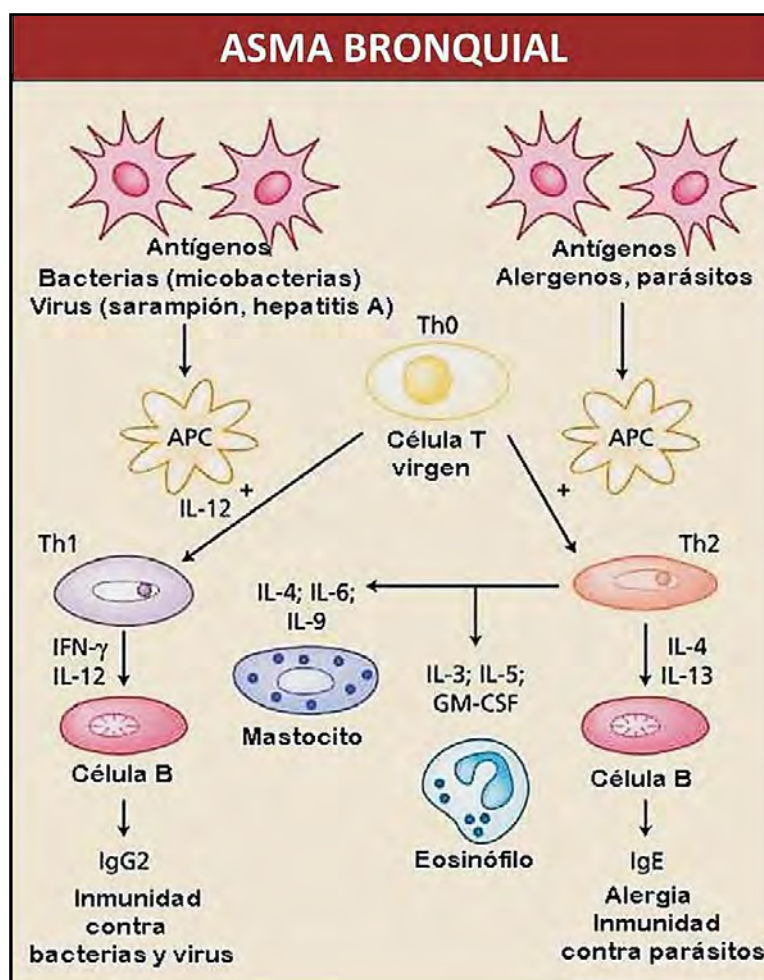


Fig. 15.5 Respuesta inmune en el asma. APC: célula presentadora de antígeno (SlidePlayer).

Los **LT** cooperan con **LB** mediante **IL13**, **IL4** y los activan para producir **anticuerpos** mediante **plasmocitos**. También activan **mastocitos** que liberan *histamina*, *leucotrienos* y *citoquinas*. Esto se refleja en: broncoespasmo, edema, obstrucción del flujo de aire e inflamación (Fig. 15.6).

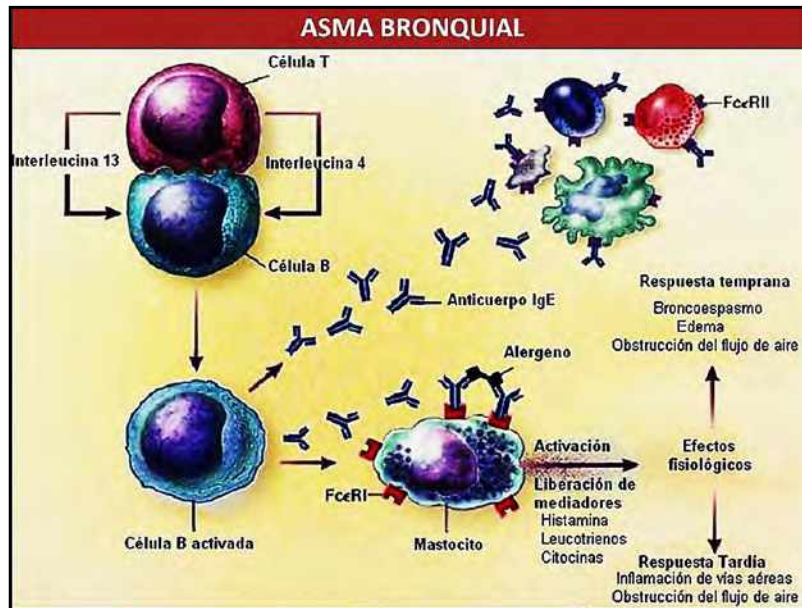


Fig. 15.6 Respuesta inmune en el asma (SlidePlayer).

#### Células comprometidas en la respuesta inmune del asma:

- **Células dendríticas:** *presentación de antígenos a los LTh* en el contexto del MHC-clase II.
- **Mastocitos:** *defensa contra agentes patógenos.*

*Inmunidad innata:* los **mastocitos** expresan TLR4 y tienen *receptores TLRs* y **NODs** que inducen la liberación de *proteasas* y la secreción de *citoquinas*, *quimioquinas* y *factores de crecimiento* para reclutar neutrófilos, eosinófilos y NK. Se localizan cerca de vasos sanguíneos, vasos linfáticos y fibras nerviosas, por lo que tienen una posición estratégica como centinelas de los microorganismos invasores.

*Inmunidad adaptativa* producen mediadores como el *factor de necrosis tumoral (TNF)* que modulan la activación y la migración de *células dendríticas (CD)* y *células de Langerhans*. Los mediadores que producen son: **histamina**, **PGE2** y **PGD2**. Además, los factores: CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, XCL1, IL-16 y leucotrienos B4, aumentan el potencial de reclutamiento de los **LT**. Los **mastocitos** hacen que las **células del músculo liso** expresen **TGF-β1**, que permite la diferenciación de un fenotipo mucho más contráctil. En pacientes con asma alérgica, la inhalación de un aeroalergeno conduce a la unión cruzada del alérgeno con la **IgE** que induce la liberación rápida de mediadores: **histamina**, **leucotrienos**, **proteasas** y **prostaglandinas**.

- **Eosinófilos:** se encuentran en las mucosas. La **IL-5** tiene un papel central en la diferenciación de los **eosinófilos**. A nivel pulmonar estimulan la eliminación de virus, bacterias y micobacterias. Su papel está bien caracterizado como células efectoras contra las infecciones por parásitos helmintos, liberando *citoquinas*: *factor de crecimiento transformante β (TGF-β)*, *factor activador de plaquetas (PAF)*, *leucotrienos C4 (LTC4)*, *proteína básica mayor (MBP)* y *peroxidasa de eosinófilos (EPO)*. Los **eosinófilos** han sido implicados en la patogénesis del asma. **AHR**, **PAF** y **LTC4** son *potentes broncoconstrictores* e incrementan la producción de moco y el **TGF-β** contribuye a la remodelación de la vía aérea.

- **Basófilos:** liberan varios mediadores proinflamatorios: **histamina**, **leucotrienos** y **citoquinas**. Tienen un papel crítico en la alergia y en las enfermedades inflamatorias. Están circulando en sangre periférica y pueden ser reclutados por los sitios de inflamación alérgica. El descubrimiento de un marcador único de **basófilos** como la **basogranulina**, permitió su identificación en las vías respiratorias de pacientes con asma.

- **Macrófagos alveolares e intersticiales:** representan las dos subpoblaciones que ocupan diferentes compartimientos en el pulmón. Ambos tipos sirven como centinelas en el reconocimiento de patógenos invasores y de células apoptóticas. Los **macrófagos** pulmonares se diferencian a partir de **monocitos** que

están en la circulación sanguínea, gracias al *factor estimulante de colonias de macrófagos* (M-CSF).

- **Células NK:** son *células asesinas naturales* (NK) que se caracterizan por la expresión de un repertorio restringido de receptores T. Su activación tiene un papel crítico en la regulación de varios eventos: inflamación alérgica, respuesta inmune antitumoral y autoinmunidad. Producen una gran cantidad de citoquinas: **INF- $\gamma$** , **IL-4**, **IL-5** e **IL-13**. Las NK pueden inhibir o exacerbar la respuesta alérgica.

**2. Sarcoidosis y respuesta inmune:** el antígeno es procesado por las *células presentadoras de antígeno* y activan los **CD4-Th** que liberan *linfoquinas* y proliferan. La *formación del granuloma* es el resultado de una respuesta inmune anormal en un huésped predispuesto. El antígeno presentado a los **LT**, a través de las moléculas de **HLA clase II**, activa a los **macrófagos** que liberan *citoquinas* y dan hiperreactividad de la inmunidad celular. Los **macrófagos** y **CD4** se acumulan en los órganos afectados y liberan *interferón gamma* (**IFN- $\gamma$** ), *factor de necrosis tumoral  $\alpha$*  (**TNF- $\alpha$** ), **IL1**, **IL2**, **IL6**, **IL12**. También hay hiperreactividad de la inmunidad humoral por activación de **LB** con aumento de **Ig**. Los **CD4** y **macrófagos** darán **células epitelioides** y **células multinucleadas** en los **granulomas** que pueden ir a la **resolución** o evolucionar hacia **fibrosis** (Fig. 15.7).

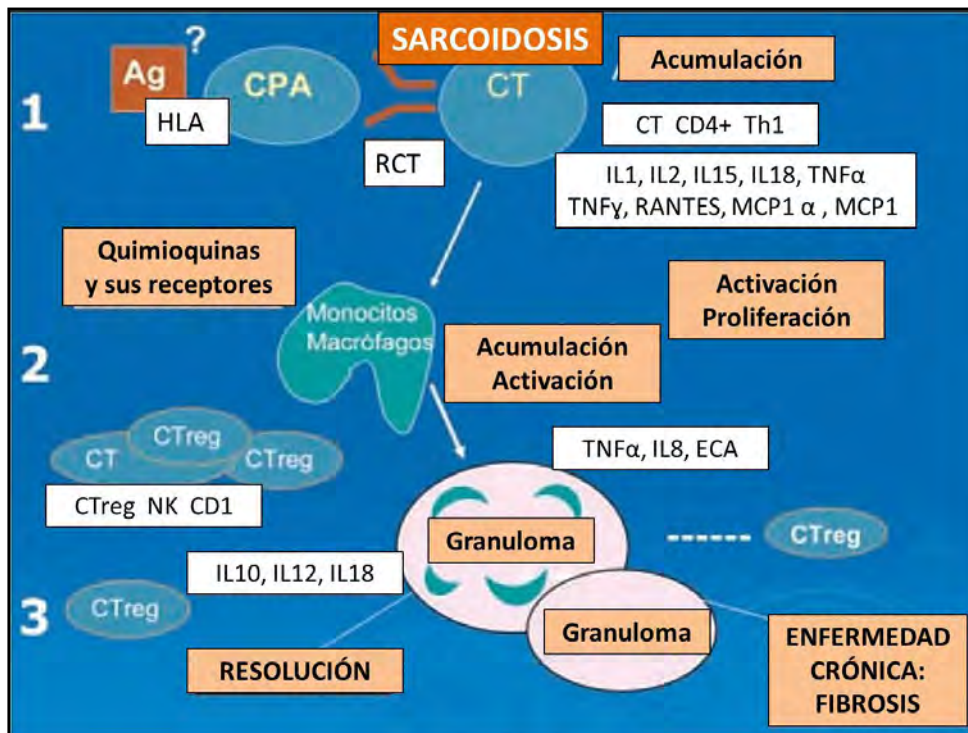


Fig. 15.7 Respuesta inmune en la sarcoidosis (blogger.com).

Si los *granulomas* evolucionan hacia la *fibrosis* se liberan *citoquinas* (**IL4**, **IL10**, **IL13**) y *metaloproteinasas*. En este contexto, se estimula la producción de *colágeno* en los **fibroblastos** y se produce una *fibrosis progresiva*.

**3. Amiloidosis pulmonar y respuesta inmune:** hay *acumulación extracelular de fibrillas proteicas* con birrefringencia a la luz polarizada o tinción con rojo Congo. Se debe a un *trastorno del metabolismo de las proteínas* en el que se produce el *depósito extracelular de un material proteico fibrilar* o **amiloide** que es el responsable de la insolubilidad de los depósitos. En la **Figura 15.8** se presentan las *fibrillas amiloides* derivadas de una *proteína mal plegada*.

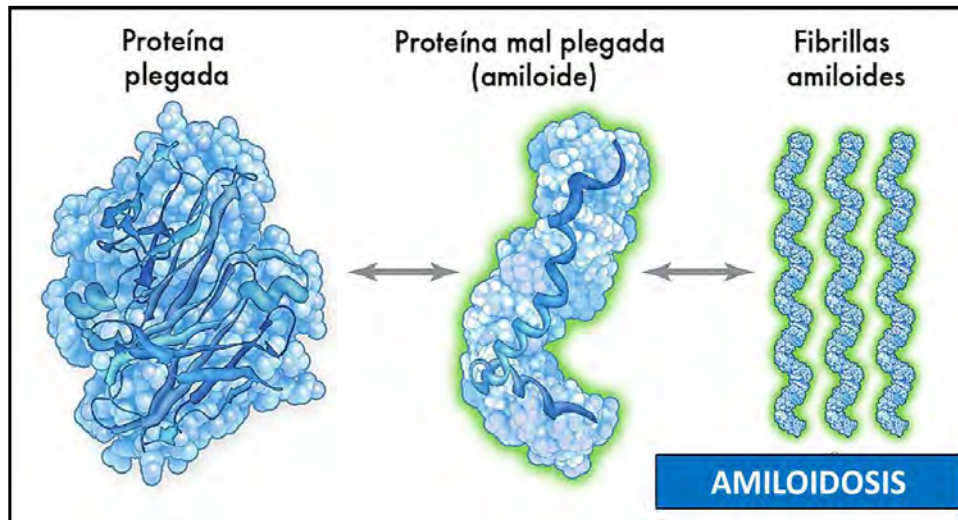


Fig. 15.8 Formación de fibrillas amiloides (amiloidosis).

- **AL (Amiloide Ligera):** *amiloides*: se forma mediante *proteólisis de inmunoglobulinas (Ig) de cadenas ligeras*. Se asocia a **formas de proliferación monoclonal de las células B**. La población que presenta *proteínas de Bence-Jones* circulantes desarrolla *amiloidosis*. Las **células pre-B, LB y plasmocitos** generan *inmunoglobulinas (Ig) alteradas*. Los **macrófagos** degradan las cadenas ligeras y se produce el *depósito de las terminales variables de dichas cadenas* (fig. 15.9).

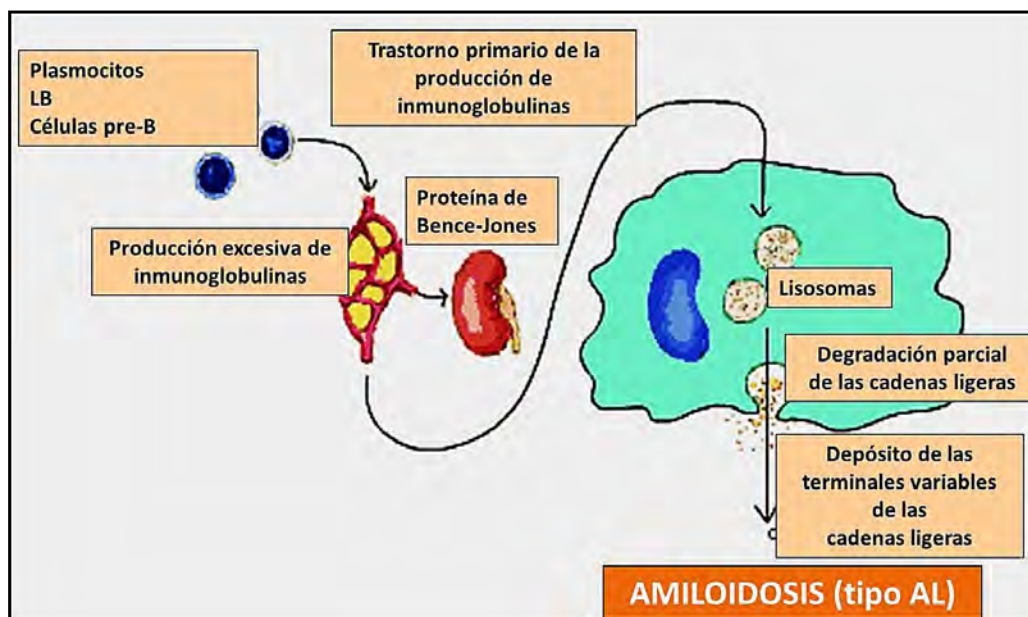


Fig. 15.9 Respuesta inmune en la amiloidosis (tipo AL) (uniovi.es).

- **AA (Amiloide Asociada):** en las **amiloidosis secundarias** luego de una *inflamación aguda* persistente se activan células *inflammatorias* con liberación de *citoquinas*. El *hígado* sintetiza **SAA** (proteína sérica-amiloide-asociada) que pasa a la *circulación*. La *destrucción tisular* prolongada y la *inflamación* elevan su concentración. La **SAA** es captada por los **macrófagos** que hacen una *degradación parcial* y liberan *glicosaminoglicanos*. Un defecto enzimático en individuos con amiloidosis daría el *desdoblamiento incorrecto* que generan **moléculas insolubles de amiloide asociada (AA)** (fig. 15.10).



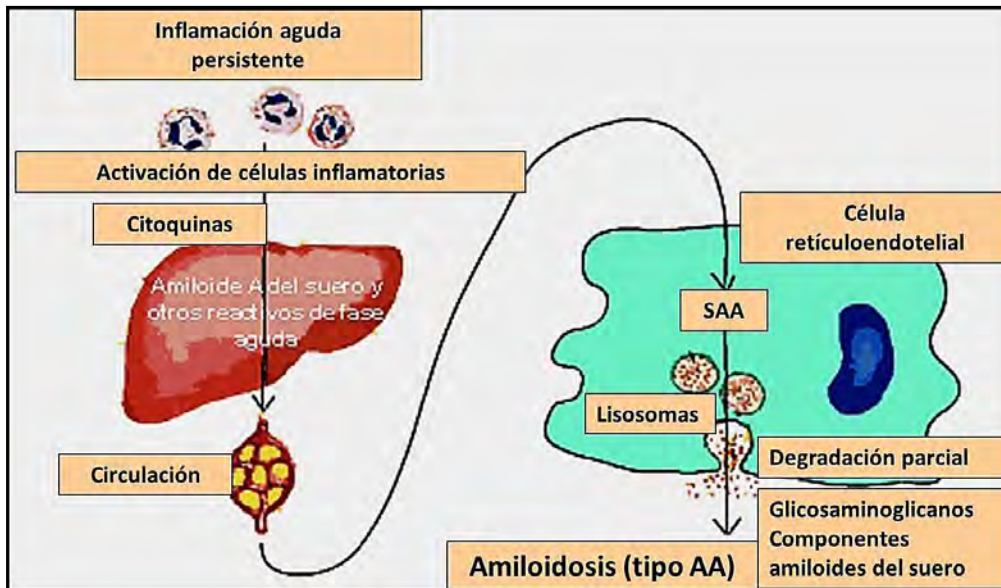


Fig. 15.10 Respuesta inmune en la amiloidosis (tipo AA) (uniovi.es).

5. **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y respuesta inmune:** hay compromiso de: *células epiteliales, células caliciformes y glándulas submucosas*. Se presenta **bronquitis con broncoconstricción, inflamación (neutrófilos, hipersecreción de moco y enfema** (activación de **macrófagos, Th TC1, fibroblastos (TGF- $\beta$ )** que llevan a la **fibrosis** (Fig. 15.11).

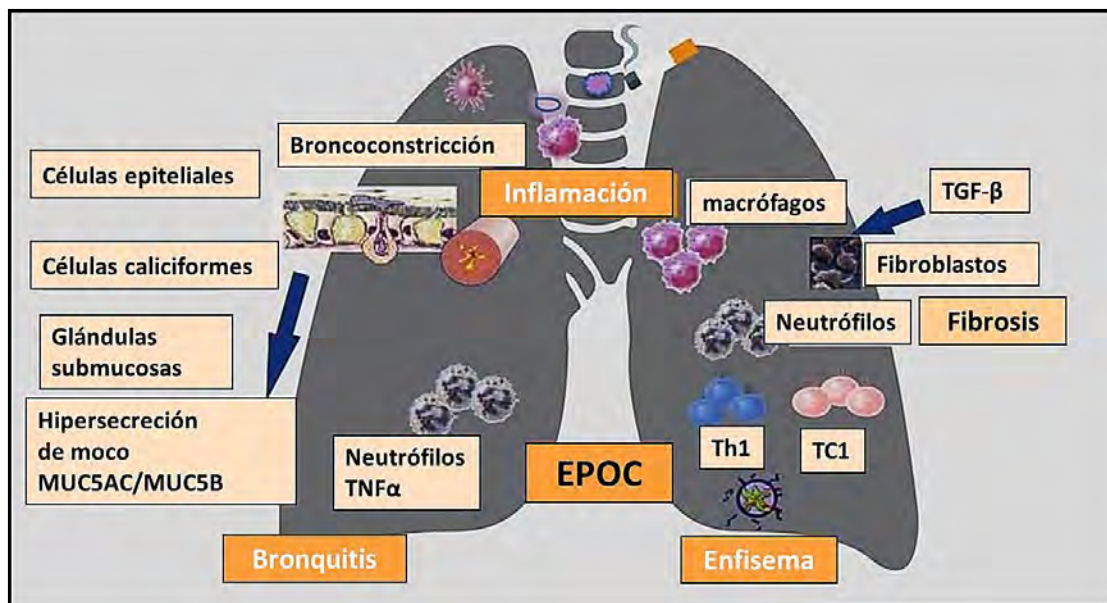


Fig. 15.11 Respuesta inmune en EPOC (SciELO).

Los agentes ambientales actúan sobre el epitelio respiratorio y activan **neutrófilos** y **macrófagos** (citoquinas). En *bronquiolos* hay **inflamación, hipersecreción mucosa, contracción del músculo liso y fibrosis**. Intervienen: **mastocitos** (histamina, PG-D2), **células dendríticas, LT-CD4+** y **LB** que secretan *perforina, granzima* y *FNT $\beta$* . En el **parénquima** se desarrolla **enfema e inflamación** que agravan la **obstrucción respiratoria** (Fig. 15.12).

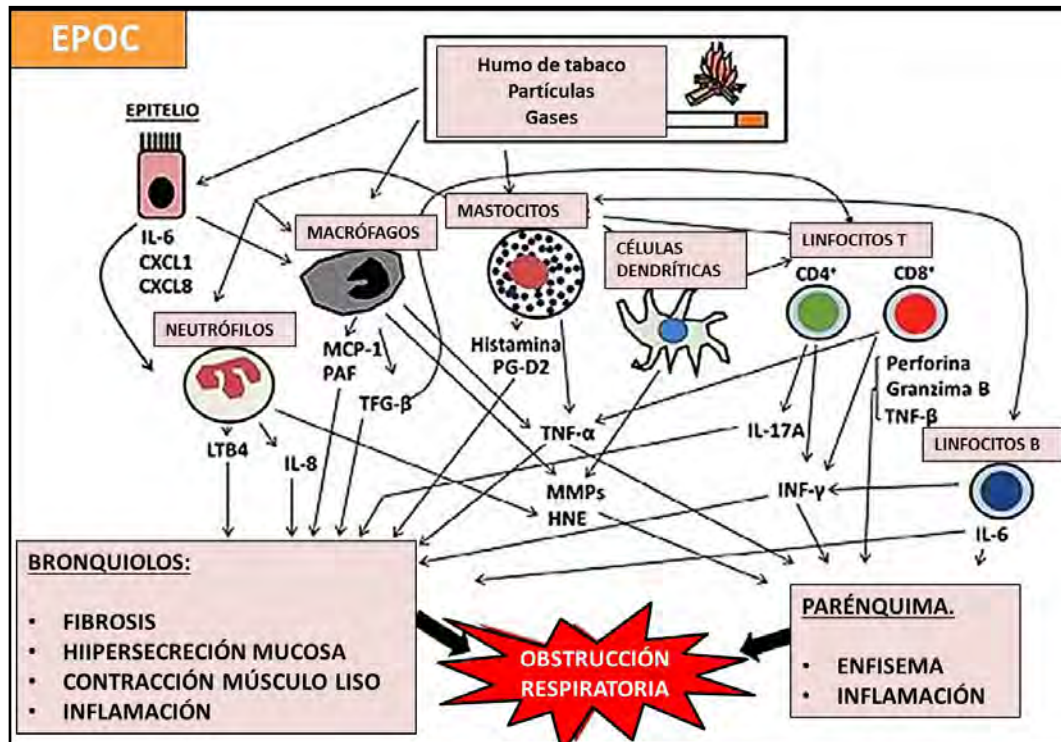


Fig. 15.12 Respuesta inmune en EPOC (SciELO).

### 6. Alveolitis alérgica externa (AAE) y respuesta inmune: es una *neumonitis por hipersensibilidad*.

Presenta en 3 formas: *aguda*, *subaguda* y *crónica* con relación a la intensidad y a la frecuencia de exposición al agente causal.

Se han descrito más de 50 antígenos diferentes. Dichos agentes etiológicos se pueden clasificar en tres categorías: *microorganismos* (bacterias, hongos y amebas), *proteínas animales* y *compuestos químicos de bajo peso molecular* (ej. isocianatos y anhídridos ácidos). Los antígenos inhalados inducen el desarrollo de una respuesta inflamatoria linfocitaria en las vías aéreas periféricas e intersticio circundante. Desde el punto de vista aerodinámico deben tener un tamaño entre 1-3 mm de diámetro, con el fin de alcanzar el alvéolo, a diferencia de los antígenos causantes de asma de más de 30 mm.

La *respuesta inmunológica* se caracteriza por la *proliferación de CD8+* y por la producción de *anticuerpos específicos* secretados por los **plasmocitos** que son estimulados por los **LT-CD4+Th**. Todo ello ocurre después de que las partículas antigénicas hayan sido procesadas por los **macrófagos**.

En la inmunopatogénesis de la enfermedad se diferencian 3 fases:

- **Aguda:** respuesta macrófaga-linfocitaria.
- **Subaguda:** formación de granulomas.
- **Crónica:** desarrollo de fibrosis pulmonar o resolución.

**Fase aguda:** el antígeno es captado por el **macrófago alveolar**.

Se forman *inmunocomplejos* (antígeno-IgG) que activan la *cascada del complemento*, liberándose C5 activador de los **macrófagos** que secretan *citoquinas* y *quimoquinas*, que primero atraen al foco **neutrófilos** y luego **linfocitos-monocitos**. Algunas de estas *quimoquinas* (**MIP-1a**, **IL-12**) promueven la diferenciación de **CD4+Th** a **Th** que secretan *interferón γ* (**INF-γ**), considerado esencial en la formación de granulomas por activación de los **macrófagos**. Además, la **IL-6** promueve la diferenciación de **LB** a **plasmocitos** y la maduración de los **LT-CD8+** (**citotóxicos**).

**Fase subaguda:** los **macrófagos** activados sufren la transformación a **células epitelioides** y a **células gigantes multinucleadas**.

**Fase crónica:** *resolución o fibrosis*.

El *antígeno* es captado por el **macrófago alveolar** y se desencadena:

**A. Respuesta inmune mediada por complejos inmunes:**

Los **LB** secretan **inmunoglobulinas** que se unen al **antígeno**, se activa la vía del complemento, aumenta el **reclutamiento de PMN, LT, monocitos** y se produce una **injuría pulmonar aguda**.

**B. Respuesta inmune mediada por LT:**

Los **Lh1** secretan *linfoquinas*: **IFN $\gamma$ , IL12** y los **Lh2** liberan **IL4, IL5, IL10** que contribuyen al proceso inflamatorio global.

El resultado final de ambas vías es una **alveolitis granulomatosa** que puede ir a la **resolución** o a la **fibrosis** (Fig. 15.13).

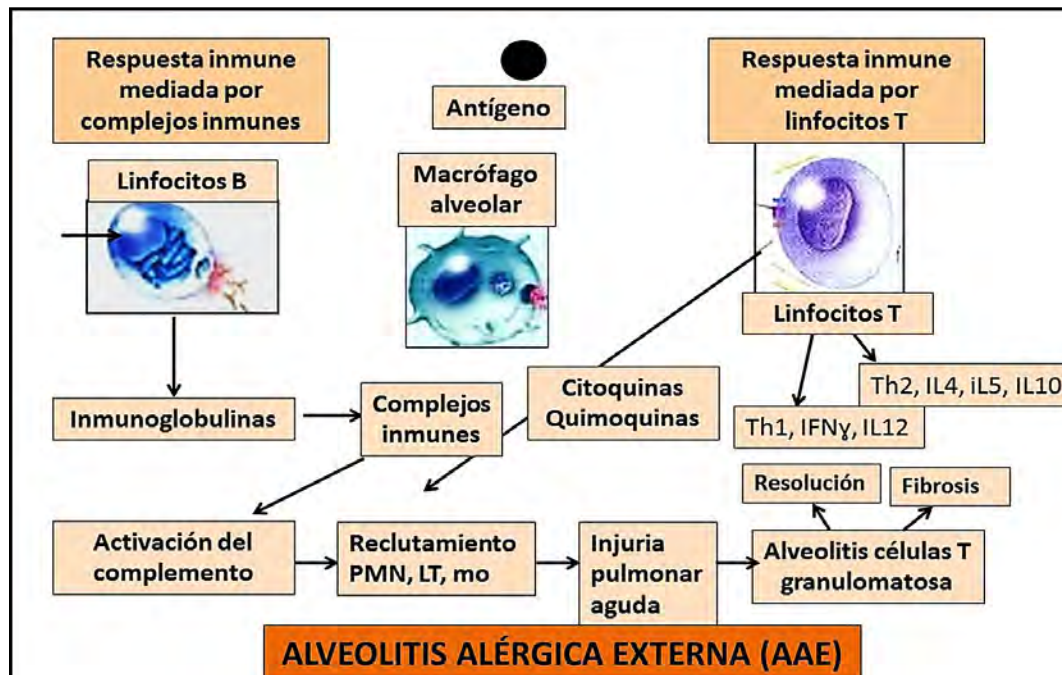


Fig. 15.13 Respuesta inmune en la AAE (V Congreso Virtual Hispanoamericano).

7. Neumonía, bronconeumonía y respuesta inmune:

Mecanismos principales de la inmunidad innata frente a las bacterias extracelulares:

**A. Activación del complemento:** primera línea de *defensa innata humoral*. La activación del complemento genera **anafitoxinas** (C3a, C5a) que inducen **inflamación**.

**B. Fagocitosis:** las bacterias también pueden ser destruidas por los **fagocitos**. Las proteínas del sistema inmunitario como las **proteínas de fase aguda** (complemento) y los **anticuerpos**, se unen a la superficie de las bacterias en un proceso llamado **opsonización**. Las bacterias opsonizadas están recubiertas por moléculas. Cuando los fagocitos se activan destruyen bacterias opsonizadas mediante un proceso llamado **fagocitosis**. La proteína de complemento **C3b** es importante en el proceso de opsonización.

**C. Respuesta inflamatoria:** se acumulan **leucocitos** por acción de *sustancias vasoactivas* y los **macrófagos** constituyen la primera línea de defensa celular. Se originan a partir de los **monocitos** de sangre y luego migran hacia los tejidos. Poseen receptores para proteínas del complemento y porción **Fc**. Si los patógenos consiguen atravesar los epitelios y llegan hasta el tejido conectivo subepitelial, son fagocitados por los **macrófagos con o sin opsonización**. La capacidad fagocítica puede incrementarse por **IFN $\gamma$** .

- **Vía clásica:** requiere la unión de anticuerpos a la superficie de las bacterias a eliminar. Estos anticuerpos son reconocidos por un complejo proteico del complemento llamado **C1**, que se unirá a las regiones **Fc** de los anticuerpos.

Diversas proteínas se unen a la superficie de las bacterias en forma de **complejo de ataque a la membrana (MAC)** o pueden generar **opsoninas** que marcan a las bacterias para su lisis. El **MAC** se inserta

en las membranas celulares de las bacterias Gram negativas, pero no en las positivas. En las primeras, se producen poros que permiten la entrada de **lisozimas**, que lisan las bacterias por ósmosis.

- **Vía alternativa:** no requiere de anticuerpos para iniciarse. En esta ruta, las proteínas del complemento forman un complejo llamado **C3** que se une directamente a las bacterias y activa una serie de componentes a través de cascadas de señalización, finalizando con la formación de **MACs** que causan la lisis de la bacteria.

- **Vía de las lectinas:** se unen a **manosa (MBL)** que se encuentran en algunos tipos de bacterias (*Salmonella*). Una vez unidos, las **MBLs** forman un complejo con una enzima llamada **serín-proteasa activada por MBL (MASP)**. En esta forma, la enzima activa la **convertasa de C3** que participa en la formación del **MAC**.

- **Células T helper** circulantes reconocen estos fragmentos y empiezan a producir proteínas llamadas **citoquinas**. Se conocen dos grandes grupos: **Th1 (IFN-γ)** y **Th2 (IL-4)**.

- **Inmunidad mediada por células:** algunas bacterias fagocitadas pueden evitar los mecanismos de destrucción del **fagocito** y sobrevivir en su interior. Así no pueden ser detectadas por el complemento o los anticuerpos pero, sin embargo, pueden ser eliminadas a través de respuestas mediadas por células. Los **macrófagos** infectados presentan péptidos bacterianos en su superficie utilizando moléculas de **MHC clase II**. Las **células T helper** analizan las moléculas de **MHC clase II** con sus **receptores de célula T (TCR)** para ver si hay péptidos unidos. Si un péptido bacteriano es a las células **Th** liberan **IFN-γ**.

Cuando se produce *descenso de la respuesta inmune* hay:

1. Aspiración de agentes infecciosos que llegan al espacio alveolar.
2. Respuesta inflamatoria con exudado que interfiere en la difusión del  $O_2$ .
3. Migración de neutrófilos al espacio alveolar.
4. Obstrucción parcial de la vía aérea.
5. Menor tensión del oxígeno alveolar.
6. Cuadro de neumonía.
7. Alteración de la hematosis (**Fig. 15.14**).

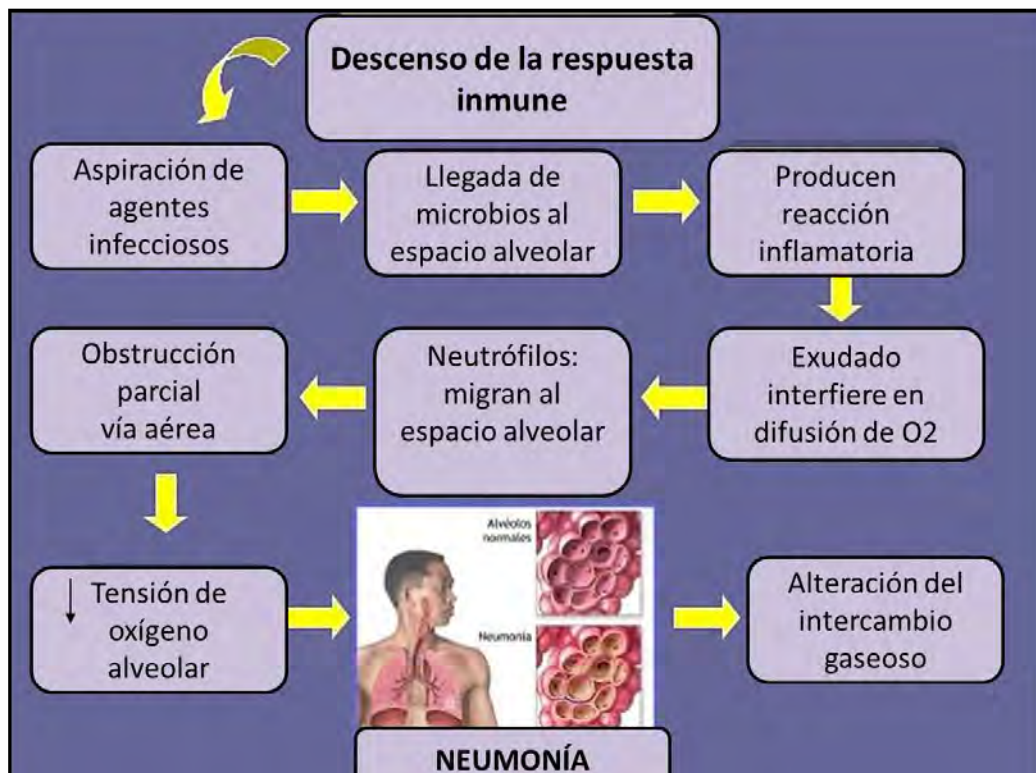


Fig. 15.14 Respuesta inmune en la neumonía (slideshare).

**8. Asbestosis y respuesta inmune:** los **macrófagos** cargados de partículas nocivas son enviados hacia las vías aéreas ciliadas. Se produce la interacción con las **células epiteliales** y la transferencia de partículas libres a través de la membrana alveolar. Los **macrófagos** intersticiales fagocitan dichas partículas. El material intersticial secuestrado se transporta a los ganglios linfáticos regionales (§. 15.15).

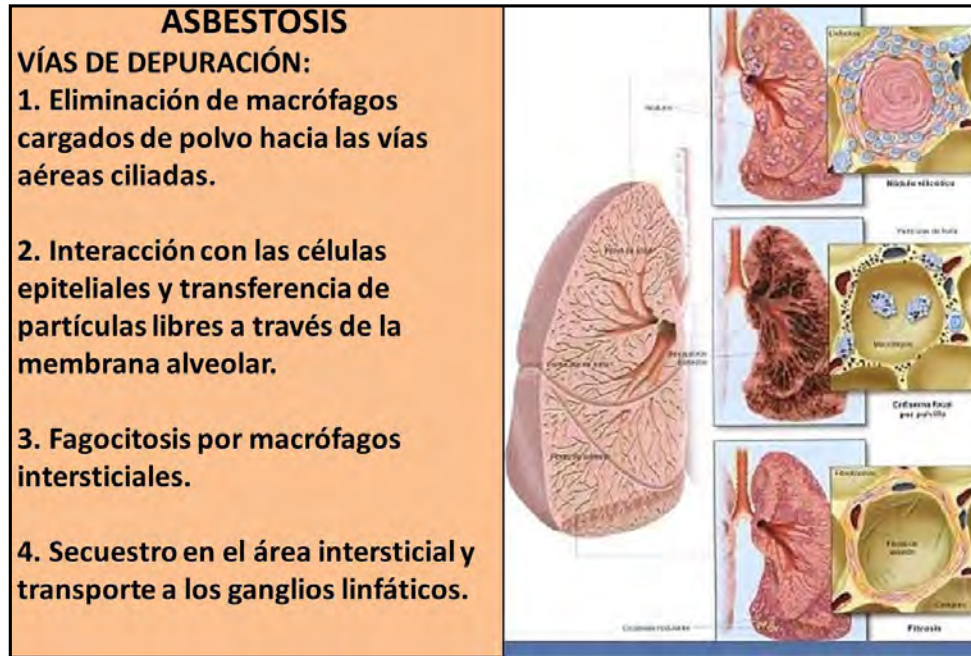


Fig. 15.15 Respuesta inmune en la asbestosis (slideshare).

**9. Silicosis y respuesta inmune:** Las *partículas de sílice* son captadas por los **macrófagos**. Hay sílice *crystalina* (cuarzo, cristobalita, tridimita) y *amorfa*. En la silicosis se activan el *factor fibrinógeno*, el *complemento* y las *fibras colágenas*. Se liberan IL1, factor de necrosis tumoral (TNF), fibronectina, ERO's, citoquinas fibrinógenas y mediadores lipídicos (§. 15.16).

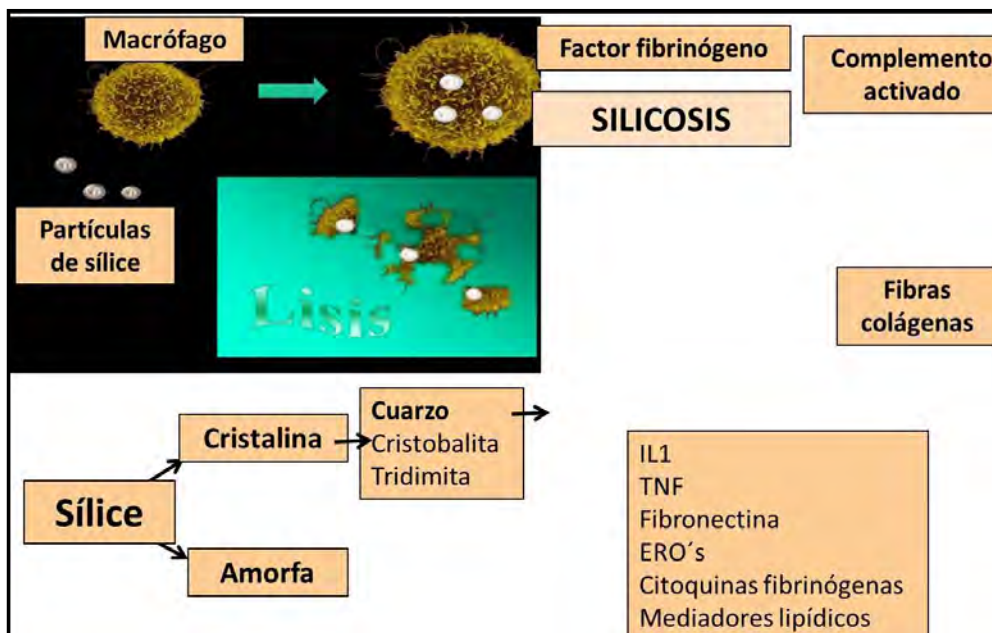


Fig. 15.16 Respuesta inmune en la silicosis (slideshare).

**10. Tuberculosis (TBC) pulmonar y respuesta inmune:** el *M. tuberculosis* llega a través de la vía aérea. Es contenido en 90-95% de los casos y produce enfermedad activa en el 5-10%. La respuesta inflamatoria lleva a la formación del **granuloma** que implica una infección latente que puede reactivarse en el transcurso de la vida (10%). La enfermedad activa puede transmitirse a otros (Fig. 15.17).

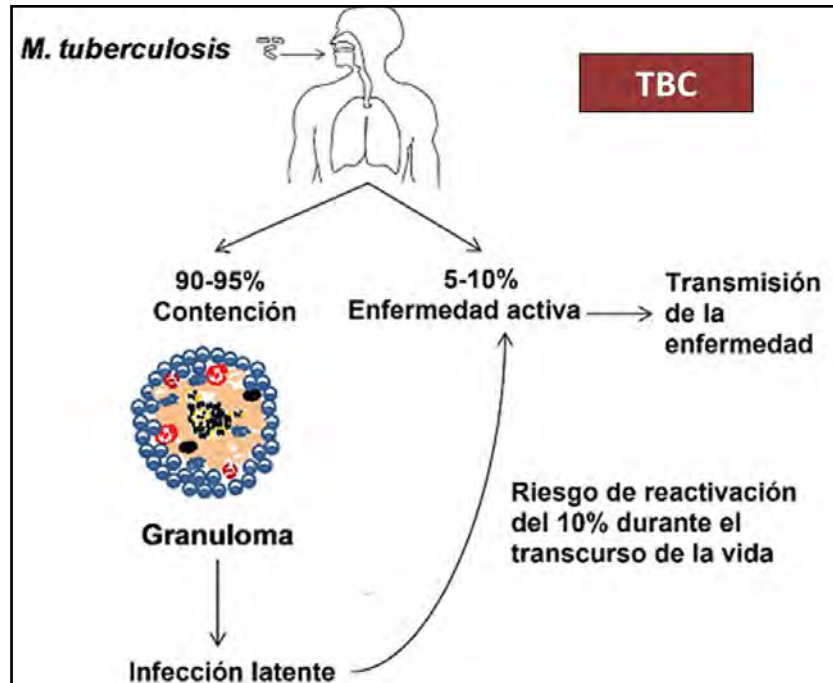


Fig. 15.17 TBC (Inmunologia.eu).

La **respuesta innata** se inicia con la llegada del bacilo. Hay respuesta de **LT**, **macrófagos**, **células dendríticas** y **complemento**. Se produce el transporte de gérmenes a los ganglios linfáticos pulmonares (Fig. 15.18).

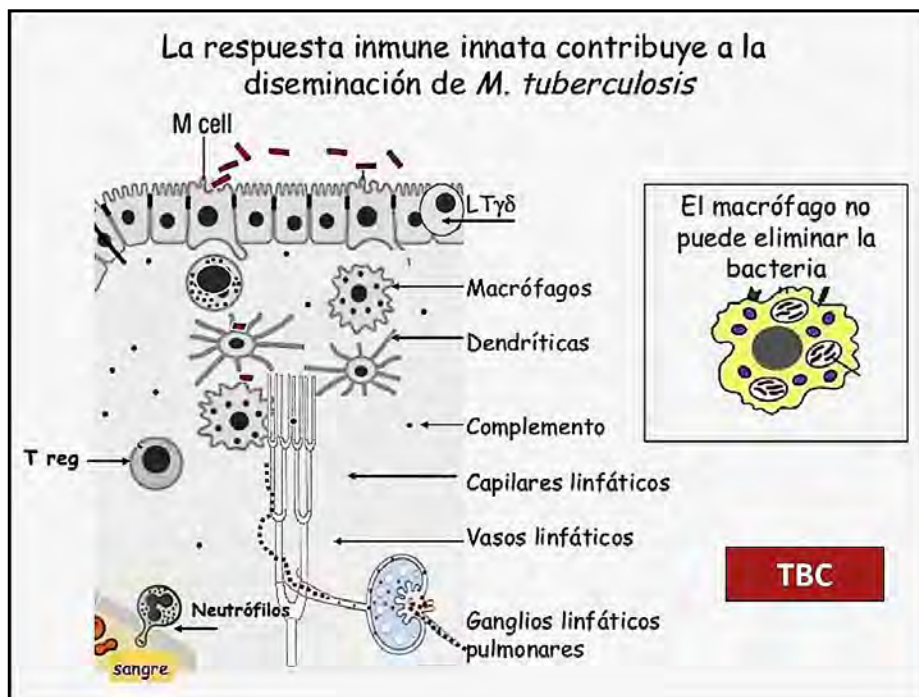


Fig. 15.18 TBC (slideshare).

- **Macrófagos:** constituyen un componente antimicrobiano muy potente de la *inmunidad innata*. El lisosoma es un organelo vacuolar complejo de la vía endocítica tardía. Dentro del lisosoma existen enzimas hidrolíticas potentes capaces de degradar macromoléculas, incluyendo microbios. Estas enzimas actúan en un pH ácido en un medio intralisosomal. Por su capacidad de producir cantidades significativas de amoníaco, el bacilo tuberculoso puede evadir el ambiente tóxico dentro de la vacuola lisosomal, inhibiendo el fagolisosoma y disminuyendo la potencia de las enzimas intralisosomales por vía de la alcalinización. Dos enzimas que pertenecen al metabolismo del amoníaco, la ureasa micobacteriana y la glutamino-sintetasa, han sido asociadas a la interrupción de la fusión fagolisosomal y a la sobrevida micobacteriana.

- **Mecanismos antimicobacterianos basados en radicales libres:** la elevada producción de óxido nítrico (NO) por los **macrófagos** activados constituye un mecanismo antimicrobiano potente. Estos fagocitos, bajo la activación por agentes apropiados tales como **IFN- $\gamma$ /TNF- $\alpha$** , generan NO e intermediarios reactivos de nitrógeno vía sintetasa de óxido nítrico (NOS2).

- **Receptores Toll-Like (TRL):** el descubrimiento de la familia de proteínas receptores TRL en la respuesta inmune, ha ofrecido nueva luz sobre el vínculo entre inmunidad innata e inmunidad adaptativa. Hay evidencia que sugiere que los **TLR** juegan un papel importante en la activación de las células inmunes ante los patógenos. Se demostró que la inducción de **IL-12** y la actividad promotora de NOS2 por la lipoproteína micobacteriana 19kDa es dependiente del **TLR2** humano. El *M. tuberculosis* puede actuar vía **TLR2 y TLR4**, a través de un ligamento específico.

- **Interleuquina-12 (IL-12):** el control inmunológico de la infección por *M. tuberculosis* está basado en una respuesta de **LT- $T_H$** La producción de **IL-12** es inducida después de la fagocitosis de *M. tuberculosis* por **macrófagos y células dendríticas**, que desarrollan una respuesta **TH1** con producción de **IFN- $\gamma$** . Los humanos con mutaciones en los genes IL-12p40 o en el receptor de **IL-12** presentan una disminución en la producción de **IFN- $\gamma$**  en los LT y son más susceptibles a la diseminación de BCG y a las infecciones por *M. avium*, aunque no a la de *M. tuberculosis*.

- **Interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ):** es clave en el control de la infección por *M. tuberculosis*. Esta citoquina es producida por los **LT-CD4+** y **CD8+** durante la infección tuberculosa y por las **células citocidas naturales (NK)**. Se comunicó la producción de **IFN- $\gamma$**  dependiente de **IL-12** en los **macrófagos** alveolares infectados con micobacterias. Los individuos con deficiencias en los genes del **IFN- $\gamma$**  o del **receptor del IFN- $\gamma$**  están en riesgo de padecer infecciones micobacterianas graves. Se demostró que el *M. tuberculosis* puede impedir a los **macrófagos** responder al **IFN- $\gamma$** . Esta capacidad de *M. tuberculosis* puede limitar su activación.

- **Interleuquina-4 (IL4):** su detección es variable y aunque algunos reportes indican que existen varias respuestas **Th** en la TBC. Existe una respuesta **TH1** deprimida, pero sin incremento en una respuesta **TH2** en **mononucleares** sanguíneos periféricos de pacientes tuberculosos. La elevada expresión de **IFN- $\gamma$**  se detecta en **granulomas** dentro de ganglios linfáticos de pacientes con linfadenitis tuberculosa, pero sólo se ha detectado una pequeña cantidad de ARNm-IL4. Estos resultados indican que en humanos no existe una respuesta **Th** asociada a la TBC.

- **Factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ):** se requiere para generar la **respuesta granulomatosa**. Sin embargo, en grandes cantidades, puede producir **fiebre**, pérdida de peso, debilidad muscular y necrosis pulmonar. La eliminación intracelular de *M. tuberculosis* está mediada por la producción de ácido nítrico inducida por el **TNF- $\alpha$** . Sin esta inducción el *M. tuberculosis* crece sin control. Sin embargo, el exceso del **TNF- $\alpha$**  puede ser dañino. El *M. tuberculosis* induce la secreción de **TNF- $\alpha$**  en **macrófagos, células dendríticas** y **LT**. Esta citoquina se requiere para el control de la infección aguda por *M. tuberculosis*. El **TNF- $\alpha$**  en sinergia con el **IFN- $\gamma$**  induce la expresión de **NOS2**. Se ha investigado el papel de **TNF- $\alpha$**  en la formación de **granulomas**. En ausencia de **TNF- $\alpha$**  o del **receptor TNF 55-kDa**, la respuesta granulomatosa es deficiente. Los granulomas que se forman están desorganizados, con pocos **macrófagos epitelioides** activados. El **TNF- $\alpha$**  afecta la migración celular al interior de los tejidos infectados por *M. tuberculosis*. Los altos niveles de **TNF- $\alpha$**  causan una **inflamación** destructiva.

- **Interleuquina-10 (IL-10)**: esta citoquina antiinflamatoria es producida por **macrófagos** y **LT** durante la infección por *M. tuberculosis*, posee propiedades desactivantes de **macrófagos**, incluyendo la alteración de la producción de **IL-12**, la cual a su vez disminuye la producción de **IFN- $\gamma$**  en los **LT**. Los **macrófagos** de pacientes tuberculosos son supresores de la proliferación de **LT** in vitro, y la inhibición de **IL-10** revierte parcialmente esta supresión. La **IL-10** inhibe la respuesta de los **LT-CD4** y la presentación de antígenos por las células infectadas.

- **Interleuquina-6 (IL-6)**: tiene múltiples papeles en la respuesta inmune, incluyendo inflamación, hematopoyesis y diferenciación de **LT**. Se ha comunicado un papel potencial de la **IL-6** en la supresión de la respuesta de **LT**.

- **Factor transformador de crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ )**: se ha implicado a esta citoquina antiinflamatoria en la supresión de los **LT** en pacientes con TBC. El **TGF- $\beta$**  está presente en las lesiones granulomatosas de estos pacientes y es producida por **monocitos** después de la estimulación con *M. tuberculosis*. Se ha reportado que inhibe la respuesta de **LT** ante *M. tuberculosis* y también participa en la desactivación del **macrófago** al inhibir la producción de **NOS2** inducida por **IFN- $\gamma$** .

- **Linfocitos T (LT)**: el *M. tuberculosis* es un ejemplo clásico de un patógeno para el cual la respuesta protectora está basada en la *inmunidad mediada por células*. Esto se debe a que el microorganismo vive dentro de los **macrófagos**. Para controlar y eliminar la micobacteria se requiere de los mecanismos efectores de los **LT**. La investigación se ha enfocado principalmente a la respuesta de los **LT-CD4+** a la tuberculosis, pero también de **LT-CD8+**. El granuloma tuberculoso contiene ambos tipos de **LT**.

- **LT-CD4+**: el *M. tuberculosis* reside en una vacuola dentro del **macrófago**. La respuesta celular se inicia cuando los **LT-CD4+** reconocen los antígenos proteicos del bacilo presentados por **macrófagos** o **células dendríticas** en el contexto del **CMH-II**. La función efectora principal de los **LT-CD4+** es la producción de **IFN- $\gamma$**  y de otras citoquinas, que activan **macrófagos** que pueden eliminar microorganismos intracelulares. Los **LT- $\text{Th}$**  inducidas por **IL-12** y producen **IFN- $\gamma$** , **IL-2** y **TNF- $\alpha$** , que se encargan de activar la actividad microbicida intracelular en **macrófagos**. Los **LT- $\text{Th}$**  inducen mediante **IL-4** y producen grandes cantidades de: **IL-5**, **IL-10** e **IL-13**, que son importantes para la respuesta inmune mediada por anticuerpos.

- **LT-CD8+**: reconocen y destruyen células blanco infectadas con patógenos intracelulares. Los péptidos antigénicos son presentados a través de las moléculas **CMH-I**. Los patógenos intracelulares que escapan de los **macrófagos** y se replican en el citoplasma son potentes estimuladores de respuestas de **LT-CD8+**. La muerte de la micobacteria se produce a través de una proteína asociada a gránulos denominada **granulinsina**, que actúa conjuntamente con la **perforina**.

- **Respuesta mediada por anticuerpos**: existe el dogma que sólo la inmunidad mediada por células está implicada en la inmunidad protectora contra la TBC. Este pensamiento se debe a que *M. tuberculosis* se replica dentro del fagosoma del **macrófago** y los patógenos intracelulares son en general reconocidos por mecanismos de inmunidad celular y no de inmunidad humoral. No obstante, se ha encontrado que la vacunación con BCG, así como la infección por *M. tuberculosis* inducen respuesta de anticuerpos.

Los mecanismos mediante los cuales los anticuerpos median la protección son tres:

a. *Opsonización de las micobacterias*: mejora los procesos de fagocitosis por los **neutrófilos**, siendo más efectivos los mecanismos de muerte intracelular del bacilo.

b. *Captura a través de receptores de inmunoglobulinas*.

c. *Activación celular inducida por las Ig en las células presentadoras de antígenos*: incrementan la respuesta de **LT** específicos de micobacterias.

- **Moléculas presentadoras de antígenos CMH-I/II y CD1**: los **LT-CD4+** activan las **células presentadoras de antígenos**. Se sugiere la importancia de los **LT-CD4** en la respuesta inmune en la TBC. Es conocido el papel de los **LT-CD4+** en el desarrollo de una adecuada respuesta de los **LB**. Los **LT-CD4+** pueden producir una multitud de citoquinas además del **IFN- $\gamma$**  e **IL2**. Los **LT-CD4+** producen **perforina** y **granzima**, aunque estas moléculas parecen no participar en la muerte bacteriana. Los efectos de la apoptosis inducida por **TNF- $\alpha$**  sobre la viabilidad de *M. tuberculosis* en **macrófagos** es controvertida;



algunos estudios reportan un número reducido de bacterias dentro de los **macrófagos** después de la apoptosis, y otros indican que este mecanismo tiene escaso efecto antimicobacteriano. Los **macrófagos** infectados por *M. tuberculosis* parecen tener disminuida su capacidad para presentar antígenos a los **LT-CD4+**, lo cual podría contribuir a la incapacidad del huésped para eliminar una infección persistente.

- **LT-CD8+**: aunque los bacilos de *M. tuberculosis* han sido observados en el citoplasma, la mayoría de los investigadores consideran que estos microorganismos residen dentro de una vacuola. Para ser efectivos los **LT-CD8+** necesitan responder a **macrófagos** infectados con secreción de **IFN- $\gamma$** , o con respuestas citotóxicas.

- **LT-CD8+ CMH-I-restringidos**: al ser infectados con *M. tuberculosis* o inmunizadas con BCG reconocen varios antígenos incluyendo 38-kDa, 65-kDa y 19kDa. Recientemente en humanos y, en líneas específicas de **LT-CD8+ CMH-I-restringidos** para tres antígenos diferentes, se demostró que estas células reconocen *macrófagos infectados* y en respuesta producen **IFN- $\gamma$**  y lisan células.

- **LT-CD8+ no-clásicamente restringidos**: los **CD1** son presentadores de antígenos no polimórfos. Grupo-I **CD1**: **CD1a, b, c**. Grupo II: **CD1d**. Las moléculas **CD1** tienen similitud estructural con las moléculas **CMH-I**. Los **CD1** presentan lípidos y glicolípidos a los **LT**.

Los **LT-CD1-restringidos** son a menudo **CD4+/8+-** o **CD8+**, pero un estudio reciente indicó que **CD1** podría también presentar antígeno a los **LT-CD4+**.

**CD1a**: no tiene una señal de localización endosomal en su cola citoplásmica. Se localiza en la membrana plasmática y en los endosomas tempranos.

**CD1**: se halla en el endosoma tardío, fagolisosomas y compartimientos **CMH-II**.

**CD1c**: se ubica en endosomas y en la superficie celular. Los lípidos de la micobacteria en los fagosomas pueden ser transportados y exportados en una vesícula endocítica y ésta a su vez puede ser tomada por las células para la presentación a los **LT**. Se necesita aclarar cuál es el papel de los **CD1-restringidos** en la respuesta inmune innata y adaptativa. Las moléculas **CD1** se encuentran en las **células dendríticas**. Las **células dendríticas** pulmonares pueden ser estimuladas por los **CD1-restringidos** en el granuloma y parecen tener un efecto sobre los **macrófagos** infectados.

- **Funciones efectoras de LT-CD8+**: existen dos funciones efectoras primarias en la TBC: *la lisis de células infectadas y la producción de citoquinas*, en especial **IFN- $\gamma$** . Se ha comunicado que los **LT-CD8+** específicos para antígenos antimicobacterianos producen **IFN- $\gamma$**  que activa a los **macrófagos**. Sin embargo, la producción espontánea de **IFN- $\gamma$**  por los **LT-CD8+** es muy baja, sugiriendo que la producción de esta citoquina por **CD8** en los pulmones es limitada. La *lisis de células blanco* por **LT-CD8+** puede ocurrir **vía perforina y granzima o vía Fas/FasL**. La lisis mediada por **perforina** es considerada un componente importante de la respuesta celular de **CD8** en las infecciones virales. No obstante, la presencia de células lisadas conteniendo bacterias vivas capaces de sobrevivir fuera de la célula parece ser una contra-respuesta protectora. Se sugiere que los **macrófagos** infectados por *M. tuberculosis* que son incapaces de eliminar los organismos intracelulares, podrían beneficiarse al ser lisados y liberar bacterias a destruir. La lisis de **células dendríticas** infectadas y **macrófagos** por **CD8+CD1** y **CMH-I restringidos** para antígenos de *M. tuberculosis* redujo el número de bacterias intracelulares. La lisis dependiente de la **perforina** requiere la formación de un poro. La molécula más importante en la muerte de organismos intracelulares es la **granulisin**.

- **Migración celular y formación de granuloma**: en un primer paso, se produce el *reclutamiento de las células inmunes intravasculares* próximas al foco infeccioso y la preparación de su extravasación. Ésta es controlada por moléculas de adhesión y citoquinas. Las **quimioquinas** contribuyen a la *migración celular, maduración y diferenciación de las respuestas de LT* (Fig. 15.19).

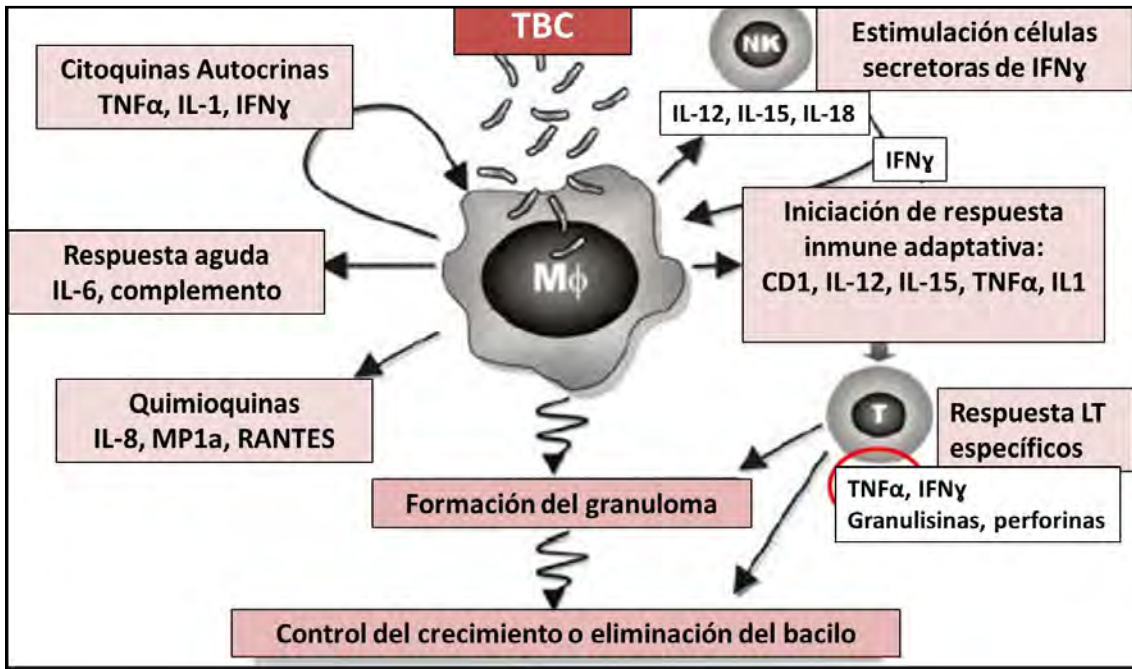


Fig. 15.19 Formación del granuloma de la TBC (slideshare).

La lisis micobacteriana se hace por vía de la *hipersensibilidad IV*. Las micobacterias y antígenos activan la vía de **LT-CD4+** y **CD8+** que estimulan **macrófagos** que fagocitan bacilos (Fig. 15.20).

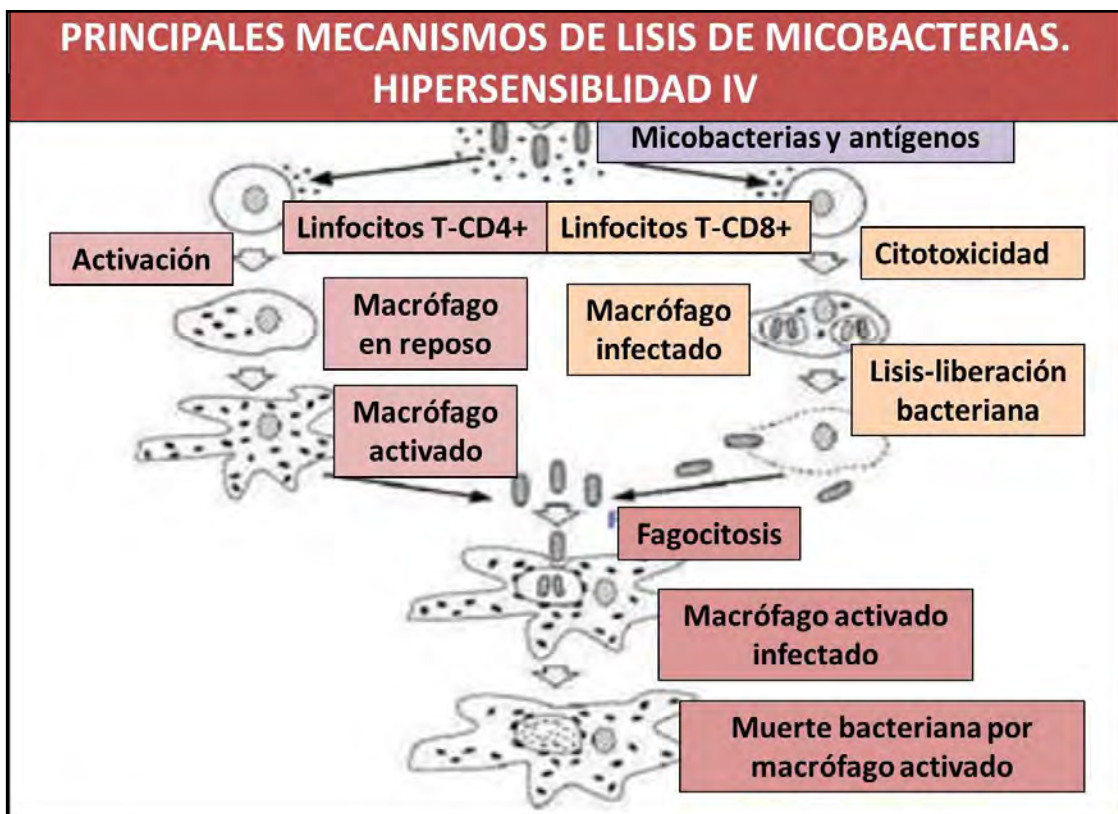


Fig. 15.20 TBC. Hipersensibilidad IV (slideshare).

En el cuadro 15.1 se muestra la respuesta de los LT-CD4+ y CD-8+.

Linfocitos	Respuestas	Mecanismos	Resultado
LT-CD4+	Protege al bacilo	Secreta interferón $\gamma$ Lisis de macrófagos	Activa macrófagos Reduce bacterias
LT-CD8+	Moléculas CMH-I Lisis celular	Mediada por: perforina-granulosina	Muerte bacterias Granulomas

En el cuadro 15.2 se presenta la respuesta inmune a *M. tuberculosis*

Células	Activación	Mecanismos	Resultados
Macrófago	Fusión fagolisosomal Receptores TLR2- 4 Mecanismos basados en radicales libres	Lisosoma: procesa macromoléculas Libera óxido nítrico Activa células inmunes	Acción antimicrobiana IL 12 Induce síntesis de óxido nítrico
Macrófago – LT	IL 12	Induce Th1: Libera interferón $\gamma$	Disminuye bacterias Aumenta sobrevida
Macrófago alveolar LT	Interferón $\gamma$ , IL4 FNT $\alpha$ IL10 IL6	Induce Th2 Forma granulomas Es antiinflamatoria Diferencia LT	Controla infección Necrosis pulmonar Desactiva macrófagos Respuesta innata

11. Esclerodermia y respuesta inmune: activan LT, citoquinas (IL-4, TNF $\alpha$ , TGF  $\beta$ , interferón  $\gamma$ ) y anticuerpos (anti-Scl-70, anti-ARN polimerasa, anti-centrómero).

La figura 15.21 presenta los componentes de la inmunidad celular y humoral en la esclerodermia.

**ESCLERODERMIA**

**INMUNIDAD CELULAR:**

a. Linfocitos T.

b. Citoquinas:

- IL-4: proliferación de fibroblastos y síntesis de colágeno.
- TNF $\alpha$ : proliferación de fibroblastos.
- TGF $\beta$ : ARNm de colágeno en fibroblastos.
- Interferón  $\gamma$ : inhibe síntesis de colágeno.

**INMUNIDAD HUMORAL:**

- Anticuerpos anti-Scl-70.
- Anticuerpos anti-ARN polimerasa.
- Anticuerpo anti-centrómero.

Fig. 15.21 Esclerodermia, inmunidad celular y humoral (slideshare).

En cuadro oscila entre los **factores ambientales** y la **susceptibilidad genética**.

Se desarrolla: **vasculopatía** con hipoxia crónica, **autoinmunidad**, **inflamación** y **fibrosis**.

Los *factores ambientales* inducen una **vasculopatía** (mediadores vasoactivos, radicales libres) que genera una hipoxia crónica favorecedora de la activación de los **fibroblastos**.

La *susceptibilidad genética* estimula la **autoinmunidad** que desarrolla una **inflamación** en la que participan: **LT, LB, células presentadoras de antígenos, células dendríticas, PMN, macrófagos, mastocitos, células epiteliales, células mesenquimáticas (fibroblastos y miofibroblastos)** que termina en una **fibrosis**.

También se activan **anticuerpos** (anti-células endoteliales) y **citoquinas** (IL-4, IL-6, TGFβ, interferónγ) (Fig. 15.22).

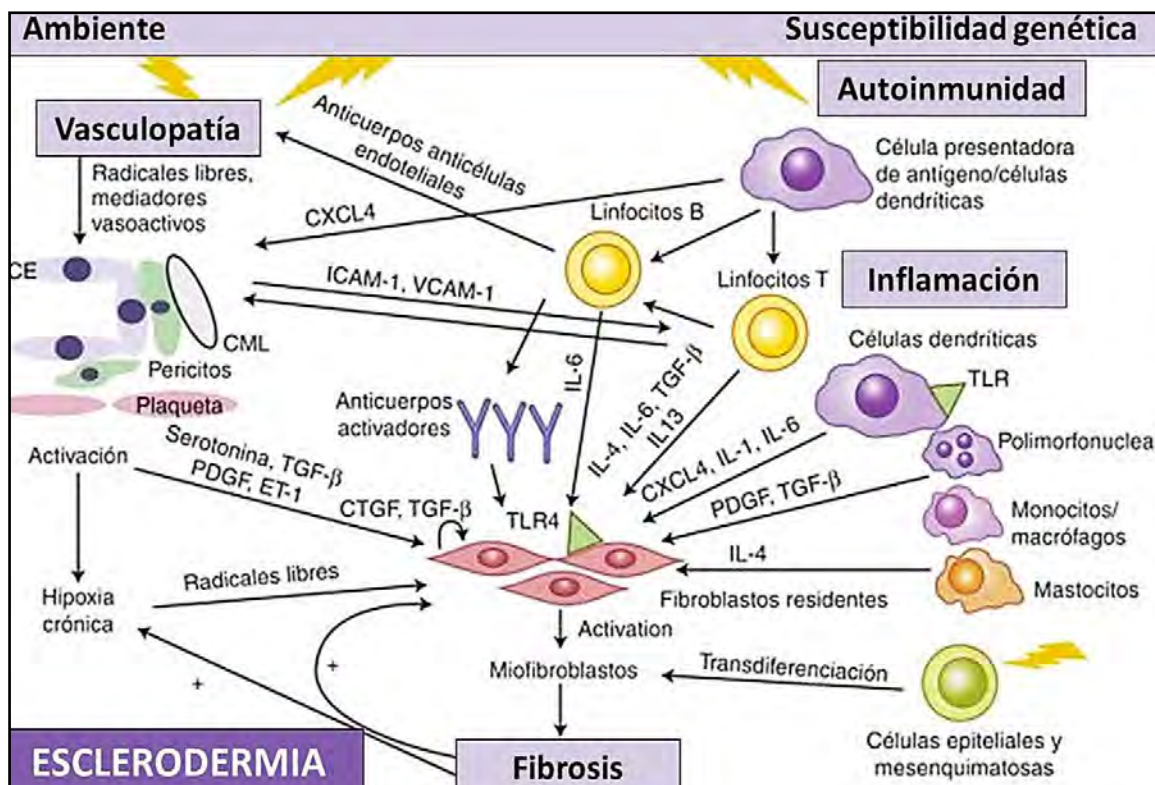


Fig. 15.22 Respuesta inmune en la esclerodermia (sciencedirect).

**12. Lupus y respuesta inmune (Fig. 15.23):** se activan **genes, inmunidad innata** (STAT4, IRF5, IRAK1, TNFP3), **inmunidad adquirida** (HLA-DR, PDCD1, PTPN22, BLK BANK1), **eliminación de complejos inmunes y células apoptóticas** (C2q, FCGR3A, CRP, ITGAM), **otros mecanismos** (C4A, C4B, C2, MECP2, PXX) y **ambiente** (luz UV, género, EBV, sílice, tabaquismo).

En el lupus hay activación de la *inmunidad innata*, *vías anormales de adaptación de las células inmunes* y *menor eliminación de complejos inmunes*. La *inflamación crónica* lleva a la *insuficiencia renal, aterosclerosis y fibrosis pulmonar*.

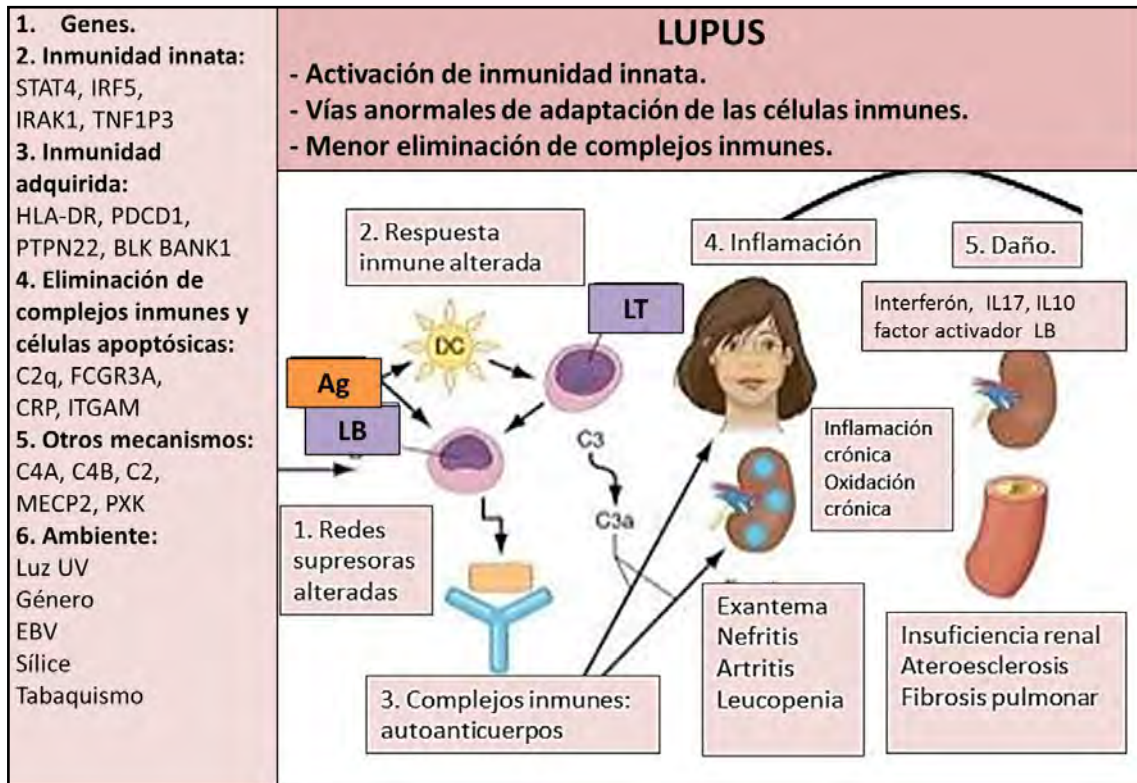


Fig. 15.23 Respuesta inmune en el lupus (slideshare).

### 13. Neumopatías intersticiales idiopáticas (NII) y respuesta inmune: en las en las NII se observa:

- Daño y activación del epitelio.
- Se liberan PDGF, TGF $\beta$ , TNF $\alpha$  y factor hístico PAI-1,2.
- Hay **migración y proliferación de fibroblastos**.
- Coágulo en la lesión.
- Se produce **destrucción de la membrana basal**.
- Se forman **focos de miofibroblastos**.
- FGF-2 y VEGF inducen **angiogénesis**.
- Hay **apoptosis epitelial**.
- **Fibrosis terminal**.
- **Alteración de la reepitelización**.

En la **gura 15.24** se observa la respuesta inmune en las NII.

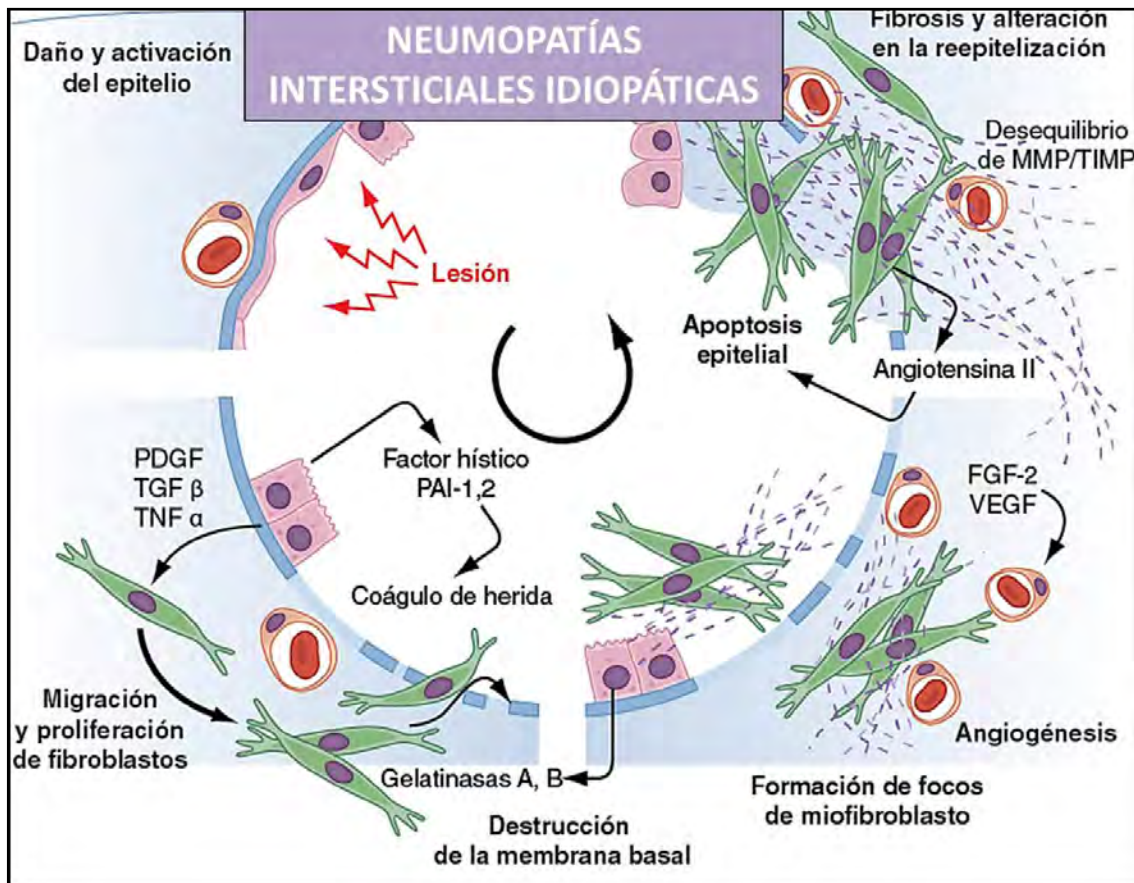


Fig. 15.24 Respuesta inmune en las NII (accessmedicina).

**17. Cáncer de pulmón (CP) y respuesta inmune:** la respuesta inmunológica tiene el potencial de destruir células tumorales, sin dañar el tejido sano del cuerpo y de crear una memoria inmune a largo plazo capaz de prevenir recurrencias. Existen diversos mecanismos que pueden llevar a activar al sistema inmunológico. La respuesta inmune ante el crecimiento tumoral ocurre a través del reconocimiento de antígenos tumorales. El sistema inmunológico puede identificar proteínas con mutaciones provenientes de oncogenes. El microambiente tumoral puede evitar la expansión de LT colaboradores y citotóxicos, que son específicos para los antígenos tumorales al promover la producción de citoquinas.

Actualmente, existen métodos para estimular la inmunidad contra el crecimiento tumoral a través del bloqueo de las células inhibitorias mediante anticuerpos contra el antígeno 4 asociado a LT citotóxicos (CTLA 4), muerte programada-1 (PD-1) y su ligando (PD-L1), o quimioterapia a dosis bajas. Asimismo, se puede estimular la especificidad de la inmunidad antitumoral al inducir la expansión de LT y anticuerpos dirigidos a antígenos tumorales. Este estímulo se puede lograr con vacunas, adyuvantes potentes y citoquinas inmunoestimulantes. Las primeras células transformadas son reconocidas por células NK. Los fragmentos de las células transformadas son procesados por macrófagos y células dendríticas, que a su vez son activadas para LT y LB.

La activación completa del sistema inmune adaptativo lleva a la eliminación de las células tumorales remanentes y a la generación de una memoria inmune específica contra los componentes del tumor para prevenir recurrencias. Los efectores del sistema inmune adaptativo como LT-CD4+ colaboradores, LT-CD8+ citotóxicos y anticuerpos pueden atacar los antígenos tumorales.

**Macrófagos:** eliminan las células apoptóticas para evitar autoinmunidad. Las células tumorales expresan moléculas en su superficie para el reconocimiento y la fagocitosis macrófagica. Dichas señales incluyen la *fosfatidilserina lipídica (PS)*, la *lipoproteína de baja densidad oxidada (oxLDL)* y la *proteína*

*calreticulina multifuncional (CRT)*. Estas moléculas son traslocadas y redistribuidas para exponerse en la superficie de las células tumorales durante la apoptosis. Bajo condiciones normales, la interacción entre las células tumorales apoptóticas y los macrófagos lleva a una tolerancia inmune sin provocar aumento significativo de las citoquinas proinflamatorias. Los macrófagos expresan tanto **FcγR activadores e inhibidores**. Los FcγR activadores estimulan la citotoxicidad de las células tumorales.

**Células dendríticas:** son las presentadoras de antígeno más potentes y el vínculo entre los sistemas inmunes adaptativo e innato. Las *células de Langerhans* secretan **IL-15** e inducen la actividad de los **LT-CD4+** y **CD8+**. Las *células dendríticas* fagocitan células apoptóticas vía integrina  $\alpha\beta 5$  y receptores **CD36**. El marcador de células apoptóticas **PS** puede ser capturado por el receptor **TAM**, que promueve la fagocitosis de las células apoptóticas e inhibe la inflamación. El complejo integrina  $\alpha\beta 3$  puede atraer a las células cancerígenas apoptóticas. Similar a los macrófagos, la fagocitosis de estas células puede provocar tolerancia inmune. Las células dendríticas también expresan **FcγR activadores e inhibidores**.

**Polimorfonucleares y mastocitos:** tienen un papel significativo en la tumorigénesis y metástasis. En los *neutrófilos*, los **FcγR activadores** inducen la liberación de citoquinas y quimioatrayentes, que promueven el reclutamiento y la activación de células dendríticas y macrófagos en el ambiente tumoral. La activación de los receptores **FcγRIIB** inhibidores en los *neutrófilos* disminuyen la producción de especies reactivas de oxígeno, que son citotóxicas contra los tumores. En los *mastocitos*, la estimulación de los receptores **FcγRIIB** desencadena una respuesta inflamatoria en el ambiente tumoral.

#### **Respuesta del sistema inmune adaptativo al cáncer:**

Las *células tumorales* expresan *antígenos tumor associated antigens (TAA)* que pueden ser reconocidos por los LT a través de sus receptores (TCR) en el contexto del **CMH-1** y **CMH-2** en la superficie de células tumorales o de las células presentadoras de antígenos.

Los **TAA** pueden ser procesados por vía endógena o exógena. En la vía endógena, las células tumorales degradan las proteínas intracelulares en fragmentos de péptidos que son ligados al **CMH-1** y transportados a la superficie celular para la presentación a los **LT-CD8+** citotóxicos. En la vía exógena, las células presentadoras de antígenos profesionales toman proteínas intracelulares, que han sido liberadas por células dañadas, para unirlos al **CMH** y formar complejos en la superficie celular, que son presentadas a los **LT-CD4+** colaboradores. Alternativamente, las células presentadoras de antígenos pueden procesar las proteínas tumorales saturando las respuestas del **CMH-1** y **CMH-2** vía endógena, dando lugar a anticuerpos específicos.

Las células del sistema inmune adaptivo, como los **LB**, **LT-CD4+** colaboradores y **LT-CD8+** citotóxicos, se distinguen de los leucocitos innatos por la expresión de diversos receptores específicos para cada antígeno.

Los complejos de **CMH-2/péptido** expresados en la superficie de las células presentadoras de antígenos y expuestas a los **LT-CD4+** colaboradores vírgenes, permiten la transformación y maduración de **Th<sub>1</sub>** y **Treg**, que promueven la hipersensibilidad tardía, la producción de anticuerpos reconocen el complejo **CMH-1/péptido** expresado en las células tumorales, provocando su lisis y apoptosis.

El **cuadro 15.3** presenta la actividad pro y antitumoral de las células inmunes.

Células inmunes	Actividad protumoral	Actividad antitumoral
<b>Macrófagos</b>	Inmunosupresión, angiogénesis, invasión, metástasis	IL-2 y óxido nítrico
<b>Células dendríticas</b>	Inmunosupresión, angiogénesis	IL-12, IFN tipo 1
<b>Células supresoras (mieloides)</b>	Supresión de LT CD8+, expansión de células T reguladoras, anergia de NK	Activación de NK
<b>Neutrófilos</b>	Citoquinas	Citotoxicidad mediada por Fas
<b>Células NK</b>	Supresión de células dendríticas	IFN $\gamma$ , citotoxicidad contra tumor
<b>Células <math>\gamma\delta</math></b>	Supresión de LT y células dendríticas	IFN $\gamma$ , citotoxicidad contra tumor
<b>Células Th1</b>	Citoquinas	Citoquinas, LT CD8+ citotóxicos
<b>Células Th2</b>	Citoquinas	Citoquinas, eosinófilos
<b>Células Th17</b>	Citoquinas	Citoquinas, LT CD8+ citotóxicos
<b>Células reguladoras</b>	Inmunosupresión	Supresión de inflamación promotora de tumores
<b>LT-CD8+</b>	Citoquinas	IFN $\gamma$ , citotoxicidad antitumoral
<b>LB</b>	Promoción de metástasis y ambiente favorecedor de tumores	Inmunidad de LT CD4+ y CD8+

## Referencias

- Albert M, Sauter B, Bhardwaj N. Dendritic cells acquire antigen from apoptotic cells and induce class-I restricted CTLs. *Nature* 392:86-89, 1998.
- Andreasen SO et al. Role of CD40 ligand and CD28 in induction and maintenance of antiviral CD8+ effector T cell responses. *J Immunol* 164:3689-3697, 2000.
- Ben-Baruch A. Inflammation-associated immune suppression in cancer: the roles played by cytokines, chemokines and additional mediators. *Semin Cancer Biol* 16 (1): 38-52, 2006.
- Bourke SJ et al. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 18 (Suppl. 32):81s-92s, 2001.
- Browning MJ, Bodmer WF. MHC antigens and cancer: implications for T-cell surveillance. *Curr Opin Immunol* 4 (5): 613-618, 1992.
- Chan J et al. Microbial glycolipids: possible virulence factors that scavenge oxygen radicals. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:2453-2457, 1989.
- Chang MH. Cancer prevention by vaccination against hepatitis B. *Recent Results Cancer Res* 181: 85-94, 2009.
- Clarke SRM. A critical role of CD40/CD40L in the CD4- dependent generation of CD8+ cell immunity. *J Leukoc Biol* 67:607-614, 2000.
- Cooper AM et al. The role of interleukin-12 in acquired immunity to Mycobacterium tuberculosis infection. *Immunology* 84:423-432, 1995.



- Crinnion WJ. Do Environmental Toxicants Contribute to Allergy and Asthma? *Altern Med Rev* 17:6-1, 2012.
- Fenhalls G et al. In situ production of gamma interferon, interleukin-4, and tumor necrosis factor alpha mRNA in human lung tuberculous granuloma. *Infect Immun* 68:2827-2836, 2000.
- Finn O. Cancer immunology. *N Engl J Med* 358 (25):2704-2715, 2008.
- Flynn JL et al. Major histocompatibility complex class-I-restricted T cells are required for resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Proc Natl Acad Sci USA* 89:12013-12017, 1992.
- Flynn JL et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  is required in the protective immune response against *M. tuberculosis* in mice. *Immunity* 2:561-572, 1995.
- Flynn JL, Chan J. Immunology of tuberculosis. *Annu Rev Immunol* 19:93-129, 2001.
- Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation and cancer. *Cell* 140 (6): 883-899, 2010.
- Henderson RA, Watkins SC, Flynn JL. Activation of human dendritic cells following infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 159:635-643, 1997.
- Hodge-Dufour J et al. Inhibition of interferon gamma induced interleukin 12 production: a potential mechanism for the anti-inflammatory activities of tumor necrosis factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:13806-13811, 1998.
- Holgate ST. Innate and adaptive immune responses in asthma. *Nat Med* 18:673-83, 2012.
- Kaplan DH et al. Demonstration of an interferon- $\gamma$ -dependent tumor surveillance system in immunocompetent mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 95 (13): 7556-7561, 1998.
- Keane J et al. Infection by *Mycobacterium tuberculosis* promotes human alveolar macrophage apoptosis. *Infect Immun* 65:298-304, 1997.
- Lalvani A et al. Human cytolytic and interferon gamma secreting CD8+ T lymphocytes specific for *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:270-275, 1998.
- Lalvani A et al. Rapid detection of *Mycobacterium tuberculosis* infection by enumeration of antigen-specific T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 163:807-808, 2001.
- Langier S, Sade K, Kivity S. Regulatory T Cells in Allergic Asthma. *Isr Med Assoc J* 14:180-3, 2012.
- MacMicking J, Xie QW, Nathan C. Nitric oxide and macrophage function. *Annu Rev Immunol* 5:323-350, 1997.
- Matangkasombut P et al. Natural killer T cells and the regulation of asthma. *Mucosal Immunology* 2:383-92, 2009.
- McDonough KA, Kress Y, Bloom BR. Pathogenesis of tuberculosis: interaction of *Mycobacterium tuberculosis* with macrophages. *Infect Immun* 61:2763-2773, 1993.
- Munk ME, Kaufmann SH. The immune response to *Mycobacterium tuberculosis*. *Behring Inst Mitt* 88:27-35, 1991.
- Murayama J et al. Lung fibrosis in hypersensitivity pneumonitis. Association with CD4+ but not CD8+ cell dominant alveolitis and insidious onset. *Chest* 104:38-43, 1993.
- Nicholson S et al. Inducible nitric oxide synthase in pulmonary alveolar macrophages from patients with tuberculosis. *J Exp Med* 183:2293-2302, 1996.
- Oddo M et al. Fas ligand-induced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 160:5448-5454, 1998.
- Patel AM, Ryu JH, Reed CE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts and future questions. *J Allergy Clin Immunol* 108:661-670, 2001.
- Randhawa PS. Lymphocyte subsets in granulomas of human tuberculosis: an in situ immunofluorescence study using monoclonal antibodies. *Pathology* 22:153-155, 1990.
- Ray A et al. Regulatory T cells in many murine models control asthma. *Mucosal Immunology* 3:216-29, 2010.
- Rook GAW et al. The role of gamma-interferon, vitamin D3 metabolites and tumour necrosis factor in the pathogenesis of tuberculosis. *Immunology* 62:229-234, 1987.

- Serbina NV, Liu CC, Scanga CA, Flynn JL. CD8+ cytotoxic T lymphocytes from lungs of M. tuberculosis infected mice express perforin in vivo and lyse infected macrophages. *J Immunol* 2000;165:353-563.
- Street S, Cretney E, Smyth MJ. Perforin and interferon- $\gamma$  activities independently control tumor initiation, growth, and metastasis. *Blood* 97: 192-197, 2001.
- Tascon RE et al. Protection against Mycobacterium tuberculosis infection by CD8(+) cells requires production of gamma interferon. *Infect Immun* 66:830-834, 1998.
- Underhill DM et al. Toll-like receptors-2 mediates mycobacteria-induced proinflammatory signaling in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:14459-14463, 1999.
- VanHeyningen TK, Collins HL, Russell DG. IL-6 produced by macrophages infected with Mycobacterium species suppresses T cell responses. *J Immunol* 158:330-337, 1997.
- Wang CH et al. Increased exhaled nitric oxide in active pulmonary tuberculosis due to inducible NO synthase upregulation in alveolar macrophages. *Eur Respir J* 11:809-815, 1998.
- Woo SR, Corrales L, Gajewski TF. Innate immune recognition of cancer. *Annu Rev Immunol* 33: 445-474, 2015.
- Yanan L, Gang Z. Cancer and innate immune system interactions: translational potentials for cancer immunotherapy. *J Immunother* 35 (4): 299-308, 2012.

GENÉTICA Y TERAPIA GÉNICA  
EN LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

La **Genética médica** es la rama de la Medicina que se ocupa del diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades. El **ADN** es la base de la expresión de la información genética. En la **figura 16.1** se señala: **célula** → **núcleo** →  **cromosomas** →  **solenoide: ADN** →  **nucleosoma: fibra de ADN** que envuelve las **8 histonas** →  **gen** →  **nucleótido** formado por una  **base nitrogenada** y un  **fosfato**. Existen cuatro tipos de bases nitrogenadas en el **ADN**:  **adenina (A)**,  **guanina (G)**,  **timina (T)** y  **citosina (C)**.

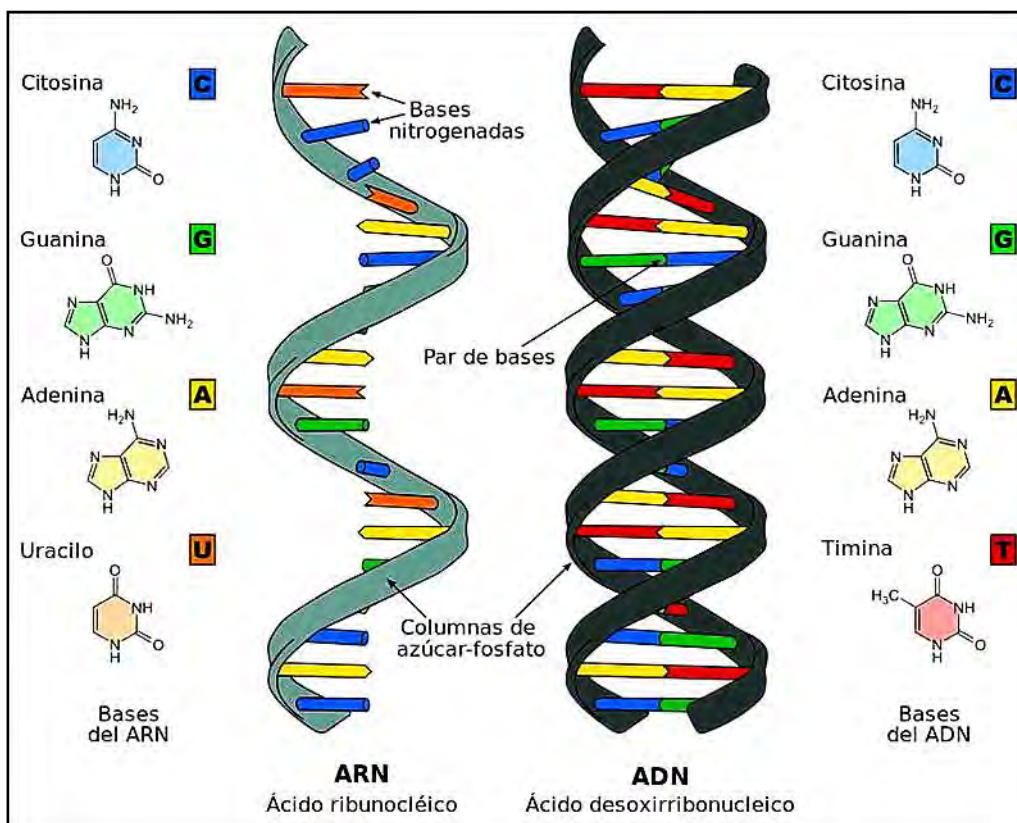


Fig. 16.1 Estructura del ADN (geneticamedica).

La información está codificada dentro de los  **cromosomas**. Las regiones del cromosoma que definen proteínas se denominan  **genes** y se hallan en  *sitios específicos de los cromosomas*. La información codificada del **ADN** es copiada a un **ARN** en un proceso de **transcripción** y es transportada fuera del núcleo hacia los **ribosomas**, donde  *se decodifica* para generar una  *secuencia específica de aminoácidos*, en un procedimiento denominado **traducción**. El orden es: **célula: ADN nuclear (replicación): cromosomas, genes** → **transcripción: ribosomas (citoplasma): ARN (replicación)** → **traducción** → **proteína**.

El **gen** es una unidad heredable o **genotipo** que puede mutar y ocasionar cambios en los rasgos o **fenotipo**. Se lo ubica en un lugar o **locus** dentro del cromosoma. El **gen** es un segmento de ADN que contiene una **unidad de transcripción** y sus **secuencias reguladoras (promotor)** que pueden ser **traducidas** en una **secuencia polipeptídica**. Cada gen comprende **exones traducibles** e **intrones no traducibles**, una **región anterior** no traducible (**SANT**), una **región posterior (SPNT)**, una **región promotora** cercana e **intensificadores** o **silenciadores** más lejanos. Las **mutaciones** son cambios permanentes de la información contenida en el ADN que se producen por errores en el proceso de replicación, que se acelera por radiaciones ionizantes o diversos químicos. Existen sofisticados **mecanismos de reparación del ADN**. El **análisis de los cromosomas** ha inflido en gran medida en el diagnóstico y el tratamiento clínico de los pacientes (Fig. 16.2).

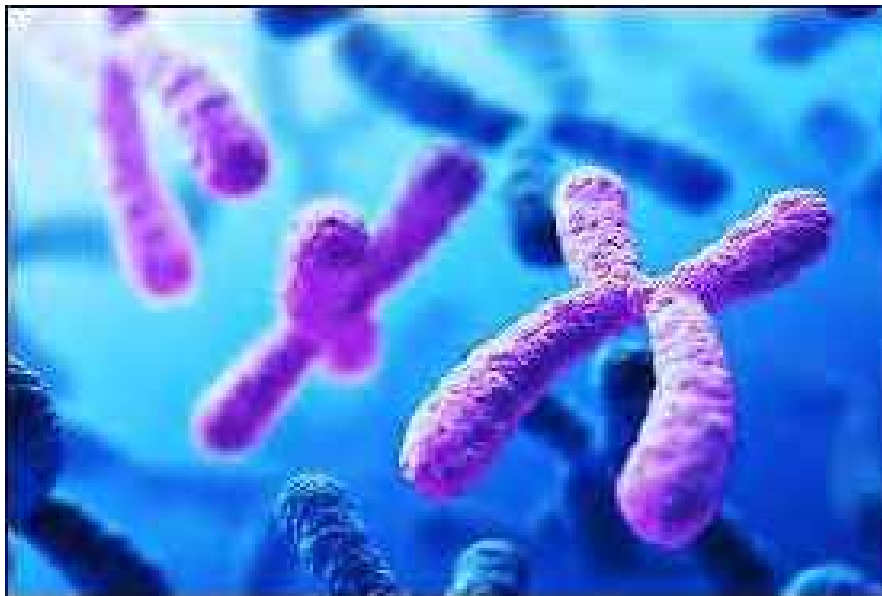


Fig. 16.2 Cromosomas (genotipia).

Las **histonas** octaméricas son proteínas que rodean al ADN y **gobiernan la expresión de los genes**, pues sus **colas proteicas catalizan una gran variedad de adiciones químicas**, como los grupos metilos que **determinan si el gen ha de ser silenciado o expresado** (Fig. 16.3).

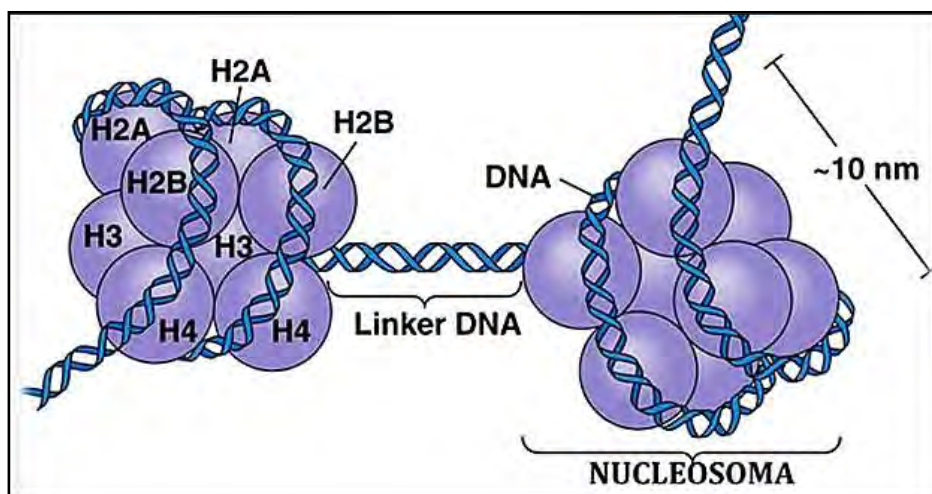


Fig. 16.3 Histonas octaméricas (google.sites).

El *genoma nuclear* contiene 99% del ADN celular, con 3.000 Megabases (Mb) que se reparten entre 46  *cromosomas* (44 autosomas y 2 cromosomas sexuales: X-Y). El número de  *genes* que contiene el genoma nuclear humano se estima en un rango de 30.000 a 150.000. Los  *genes* presentan  *dos cadenas (doble hélice) de ADN* compuestas por  *nucleótidos*: fosfato, desoxirribosa, bases nitrogenadas:  *adenina (A), guanina (G), citosina (C), timina (T)*. Los humanos somos idénticos en un 99,8%. El ADN se halla empaquetado formando una compleja estructura dinámica nucleoproteica denominada  *cromatina*, cuyo estado de condensación tiene gran variación a lo largo del ciclo celular. Las  *histonas* (H1, H2A, H2B, H3, y H4), son los principales componentes proteicos de la cromatina. En la estructura de un cromosoma se evidencian distintos niveles de compactación de un cromosoma humano sobre la base del superenrollamiento del eje del ADN alrededor de  *octámeros de histonas*. Estas unidades estructurales o  *nucleosomas* forman un primer nivel de estructura en forma de collar de cuentas, que a su vez se enrolla sobre un nuevo eje imaginario formando las  *fibras*. Los pliegues de estas  *fibras* introducen sucesivos grados de compactación de un cromosoma hasta un valor máximo alcanzado en la etapa de la metafase. Si el ADN del cromosoma humano no se encontrara compactado, mediría 8,5 cm, longitud que supera decenas de miles de veces las dimensiones de una célula.

Luego de la  *secuencia genómica* hay que pasar al conocimiento de los  *productos que sintetizan esos genes*. Se pasa del  *genoma* al  *proteoma*: análisis de las proteínas expresadas en los diferentes tipos de células. En agregado, el  *genoma mitocondrial* humano está definido en un mínimo porcentaje de  *ADN circular* bicatenario que regula ARN y proteínas de la cadena respiratoria.

El  *código genético* es la convención por la cual una señal informativa se transforma en otra señal y consiste en  *tripletes de bases* de ácido nucleico que contienen la información necesaria para la ubicación de un aminoácido en una molécula de proteína. Un  *codón* es un triplete de  *ARN mensajero (ARNm)* que es reconocido por un  *anticodón* de  *ARN de transferencia (ARNt)*. Los genes humanos pueden estar en la cadena  *positiva* (sentido 3' a 5' desde el extremo del brazo corto del cromosoma) o en la  *negativa* (sentido 5' a 3' desde el extremo del brazo largo del cromosoma).

Uno de los avances más relevantes de las últimas décadas ha sido la determinación de las secuencias nucleotídicas completas de genomas de diferentes organismos, procariotas y eucariotas. El **Proyecto Genoma Humano** (HGP) fue iniciado en 1990 y el primer borrador de la secuencia nucleotídica prácticamente completa fue publicada en 2001. El HGP fue declarado completo en abril de 2003 al disponer del 99% de la secuencia con una precisión de 99,99%. El genoma de  *Homo sapiens* comprende la secuencia de ADN contenida en 23 pares de cromosomas en el núcleo de cada célula humana diploide: 22 autosomas y un par determinante del sexo (XX: mujeres y XY en varones).

Las alteraciones congénitas se clasifican en:

- Morfológicas (malformaciones).
- Funcionales (hipoacusia, ceguera, metabolopatías).
- Aisladas, múltiples (síndromes, asociaciones, secuencias).

#### **Etiología:**

- *Genéticas* (monogénicas) (5-8%).
- *Cromosómicas* (10%).
- *Ambientales* (teratogénicas) (7%).
- *Multifactoriales* (genes + ambiente) (25%).
- *Desconocidas* (50%).

#### **Enfermedades genéticas:**

##### **A. Herencia monogénica (Fig. 16.4):**

**1. Autosómica dominante (AD):** la mutación está presente en un autosoma y sólo es necesario que uno de los alelos del individuo esté mutado (heterocigota) para que se manifieste la enfermedad. En ocasiones puede manifestarse en diversos sistemas del cuerpo y de manera tan variada que resulta muy difícil asociar los distintos defectos a una única mutación. A este fenómeno se lo conoce como  *pleiotro-*

pía. La penetrancia habla de la presencia de la mutación en el heterocigota y su manifestación clínica, en cuyo caso hablamos de penetrancia completa.

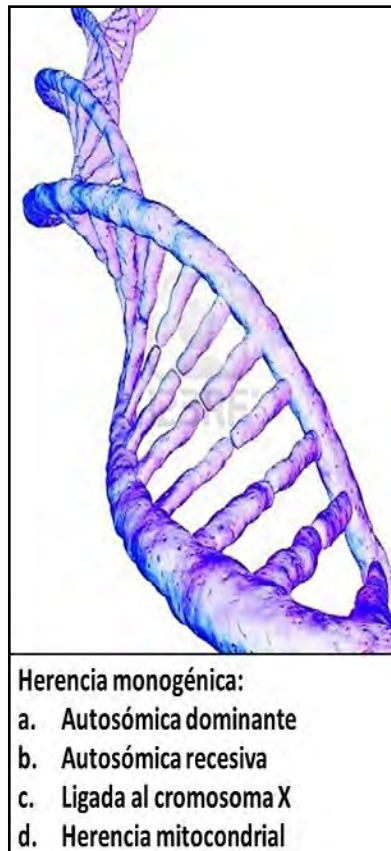


Fig. 16.4 Herencia monogénica (quizlet.com).

**2. Autosómica recesiva (AR):** la mutación génica está presente en un autosoma, y es necesario que sea homocigota, para que la enfermedad se manifieste. La condición de heterocigota no es suficiente y sólo lo hace portador de la enfermedad.

**3. Ligada al cromosoma X:** en la enfermedad ligada al X dominante, la mutación se ubica en un cromosoma X.

**4. Herencia mitocondrial:** hay un aporte desigual de genes mitocondriales al cigota que los recibe enteramente de su madre. Las mitocondrias del cigota proceden del óvulo, por lo que sólo las mujeres transmiten las lesiones en el ADN mitocondrial, pudiendo padecer las enfermedades derivadas de ellas ambos sexos por igual. El ADN mitocondrial tiene 16.569 nucleótidos en una molécula circular. Codifica para unos 13 polipéptidos de la vía generadora de ATP de la mitocondria para la fosforilación oxidativa, funcionalmente implicados en la *cadena de transporte electrónico de la respiración aerobia*, junto con ARN ribosómico (rARN) 12S y 16S y 22 ARN de transferencia (tARN).

**B. Enfermedades cromosómicas:** presentan *alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas*. Por ser organismos diploides ( $2n = 46$ ) tenemos un juego cromosómico haploide de 23 cromosomas ( $n = 23$ ) proveniente de la madre y otro del padre. El set haploide presente en el óvulo y el espermatozoide se producen a partir de la meiosis femenina y masculina cuya primera división tiene justamente la misión de reducir el número cromosómico de ovo y espermatogonias ( $2n$ ) a la mitad. De esta manera, luego de la fecundación se forma la cigota con 46 cromosomas. Los cromosomas pueden ser definidos como estructuras nucleares que se hacen visibles al microscopio óptico durante la división celular. Están formados por ADN y proteínas de tipo histónico y no histónico que sufren diversos proce-

so de compactación durante la fase M del ciclo celular, logrando que de una hebra de ADN de 2 nm de espesor se obtenga una estructura cromosómica metafásica de 1400 nm. El *cromosoma metafásico* está formado por dos cromátides hermanas unidas por una constricción primaria denominada *centrómero*, esencial en la segregación durante la mitosis y la meiosis, al cual se adosa un aparato proteico llamado cinetocoro cuya función es permitirle al cromosoma asirse a los microtúbulos del huso mitótico y migrar hacia los polos durante anafase para conformar una célula hija. Los extremos terminales del cromosoma se denominan *telómeros* y son los que le dan estabilidad al cromosoma. Los telómeros de los cromosomas están formados por varios miles de repeticiones de una secuencia corta de 6 pb (pares de bases). En cada ciclo celular se pierden entre 50-100 pb del ADN telomérico de cada cromosoma, pudiéndose estimar así el número de generaciones replicativas. Este acortamiento progresivo ha sido atribuido a la inhabilidad de la polimerasa de replicar en forma completa los extremos 3' del ADN cromosómico en cada fase S. La progresiva erosión de los extremos teloméricos a través de los sucesivos ciclos de replicación inhabilita a los cromosomas a proteger el ADN, permitiendo que se fusionen y produzcan rearrreglos que lleven a la célula a la muerte. La posición del centrómero permite clasificarlos en *metacéntrico*, *submetacéntrico*, *acrocentrico* y *telocéntrico*. En el primer caso el centrómero se ubica en la mitad del cromosoma dejando dos brazos de igual tamaño. En el submetacéntrico, el centrómero se desplaza hacia uno de los extremos dejando así brazos de tamaños diferentes, uno más corto y otro más largo. En tanto, en los acrocéntricos el centrómero está casi finalizando el cromosoma dejando brazos cortos muy pequeños con tallo y satélites por un lado y brazo largo por otro.

- **Alteraciones cromosómicas numéricas: poliploidías y aneuploidías.** En las primeras el número cromosómico es múltiplo del set haploide (n), es decir 3n (triploidía, 69 cromosomas), 4n (tetraploidía, 92 cromosomas), etc. Son incompatibles con la vida y sólo sobreviven con graves distrofias en mosaico, entendido como la coexistencia en un mismo individuo de más de una línea celular. Las aneuploidías, en cambio, son modificaciones del número diploide, 2n+1 o bien 2n-1, lo cual implica una trisomía del cromosoma que se adiciona (por ejemplo, trisomía 21) o la monosomía del cromosoma que falta (por ejemplo, monosomía X).

- **Alteraciones cromosómicas estructurales:** deleción, translocación, inversión, inserción, duplicación, isocromosoma de brazos cortos o largos, cromosoma en anillo.

**1. Genética y asma:** es una enfermedad *poligénica y multifactorial*, ya que los *factores ambientales* pueden inflir en el desarrollo de esta enfermedad, actuando sobre individuos genéticamente predispuestos. El asma constituye una enfermedad en la que los *factores genéticos* interactúan con los *ambientales* para dar lugar a un fenotipo determinado. Los pacientes presentan *múltiples mutaciones* necesitan menos exposición a los factores ambientales para desarrollar los síntomas respecto a los que portan pocas mutaciones. Se han realizado búsquedas de ligamientos en el genoma completo, replicándose de esta forma las regiones 1p, 2q, 4q, 5q, 6p, 12q, 13q, 14q, 19q, 21q y otras.

Los **polimorfismos** son expresión de la variabilidad genética. Se trata de variaciones en la secuencia del ADN de un *locus*. En el *locus* polimórfico existen como mínimo dos alelos, y las variaciones en la secuencia del ADN están presentes en la población con una frecuencia mayor del 1%. Cerca del 90 % de las variaciones del genoma humano involucran un solo nucleótido (single nucleotide polymorphisms: **SNP**). Múltiples polimorfismos activos se han descrito en los **genes candidatos**. Los mismos se relacionan con la variabilidad individual en la fisiopatología y en la respuesta al tratamiento para el asma y la alergia. Existen polimorfismos con aumento de secreción de IL-3, 4, 5, 9 y 13; polimorfismos en regiones codificantes del gen para receptores: **IL4R**, **IL2R**, **FcεRIβ**, TGF-β RI, II y del **adrenorreceptor β<sub>2</sub>** y polimorfismos en la región promotora del leucotrieno C<sub>4</sub> (**LTC<sub>4</sub>**) sintetasa y lipoxigenasa (**LO**) (**Fig. 16.5**).



Fig. 16.5 Genética del asma (Méndez JI y col, 2008).

En el **cuadro 16.1** se presentan los **genes candidatos** susceptibles para asma.

Genes candidatos	Locus	Mecanismo
CD28	2q	Coestimulación celular. Síntesis IgE. Proliferación cel. T.
IL-3	5q 31-33	CSF: macrófagos, eosinófilos, granulocitos.
IL-5	5q 31-33	CSF: eosinófilos, basófilos, células B.
IL-4	5q 31-33	Aumenta expresión CMH-II, activación de STAT 6.
IL-13	5q 31-33	CSF: mastocitos. Sobrevida de células T.
$\beta_2$ adrenergico receptor	5q 31-33	Receptor acoplado a proteínas Gs. Broncodilatador.
GRL: R corticoides	5q 31-33	Acciones de los corticoesteroides.
LTC <sub>4</sub> sintetasa	5q 35	Generación leucotrienos: LTC <sub>4</sub> , LTD <sub>4</sub> , LTE <sub>4</sub> .
MHC clase II	6p 21.3 - 23 (21-22)	Reconocimiento de Ag.
TNF- $\alpha$	6p 21.3 - 23	Citoquina pleiotrópica.
5 LO	10q 11.2	Síntesis de leucotrienos.
Fc $\epsilon$ RI $\beta$	11q 13	Regula señalización de IgE. Degranulación celular.
CC 16 (CC 10)	11q 12-13	Proteinas antiinflamatorias pulmonares.
STAT 6	12q 13-q24	Citoquinas reguladoras de IgE. Síntesis eosinófilos.
i NOS	12q 24.3 (23)	Producción de NO: broncodilatador.
IFN- $\gamma$	12q 23	Inhibición de IL4. Control de síntesis de NO.
IL-4 R $\alpha$	16p 12.1	Señal de IL4. Activación de STAT6.
TGF $\beta$	19q 13.1-13.3	Aumenta síntesis de IgE, citoquina profibrótica
TCR $\alpha$	14q 11.2	Respuesta al Ag. Modifica respuesta a IgE.
ADAM 33	20p 13	Se relaciona con estructura y función de vía aérea.
CD14	5q 31.1	Activación celular inducida por endotoxinas. Receptor LPS. Polarización Th1-Th2.



**2. Genética y fibrosis quística (FQ):** es una enfermedad genética grave con *patrón de herencia autosómico recesivo*. Afecta el brazo largo del *cromosoma 7* (**§ 16.6**).

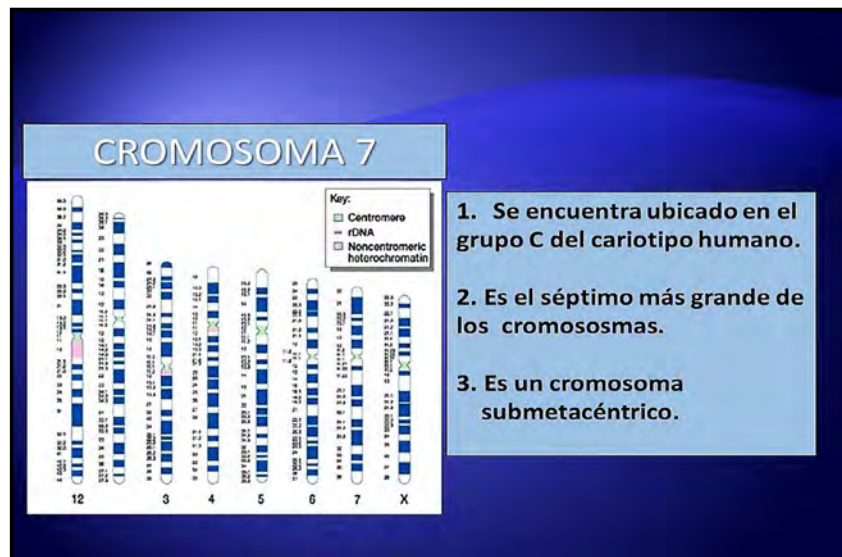


Fig. 16.6 Genética de la FQ (slideshare).

Los individuos afectados tienen dos copias del gen **CFTR** (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) alterados con idéntica o diferente mutación. Los portadores tienen un alelo normal y otro anormal y no manifiestan la enfermedad. Como ocurre en las enfermedades con este patrón de herencia, el riesgo de recurrencia de una pareja con un hijo afectado es del 25%, un 50% serán portadores sanos y un 25% no portadores. Los protocolos incluyen las pruebas bioquímicas (determinación de tripsina inmunorreactiva) y moleculares (análisis del gen **CFTR**) y la confirmación con el test del sudor. La proteína **CFTR** es un canal de iones cloruro regulado por AMP cíclico (**§ 16.7**).

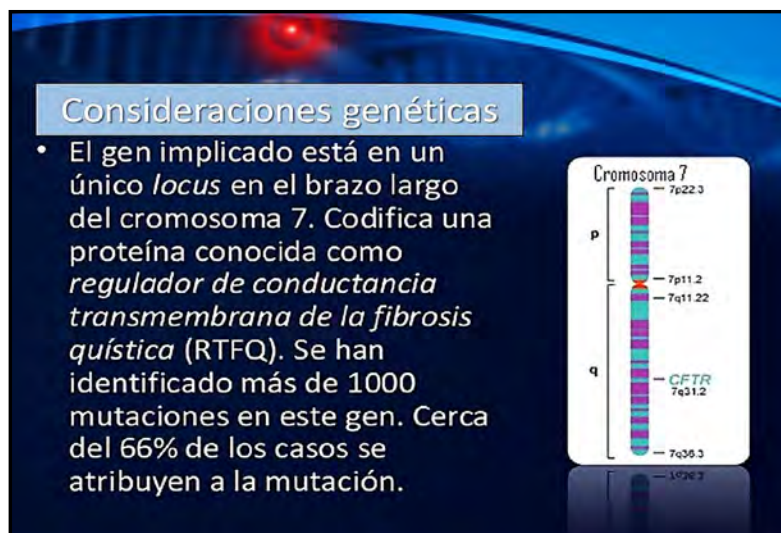


Fig. 16.7 Genética de la FQ (slideshare).

El regulador transmembrana de la FQ es el **CFTR** que regula los *iones cloruros* y se expresa en la porción apical de las células apicales secretoras. Si hay mutación que afecta el canal **CFTR** se produce secreción viscosa que se deposita en el exterior de la célula (**§ 16.8**).

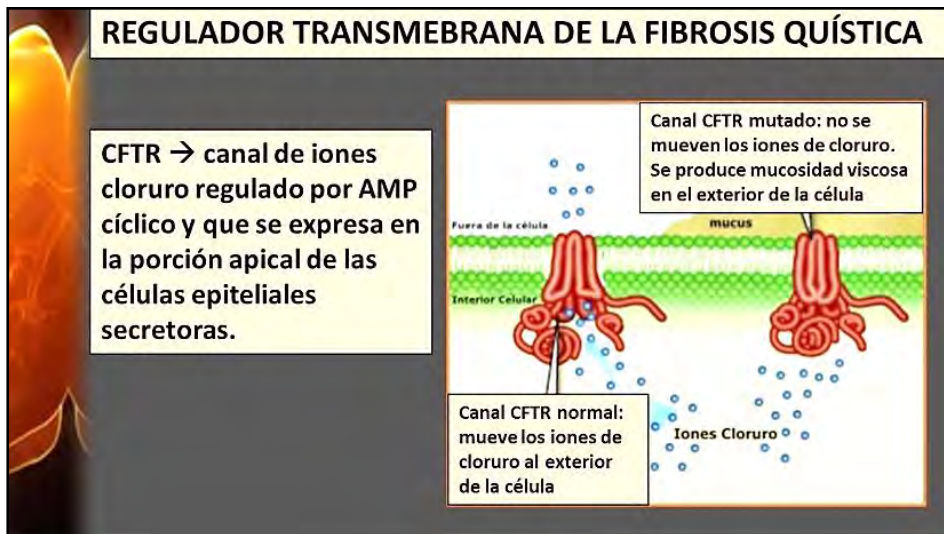


Fig. 16.8 Canal CFTR (slideshare).

Existen más de 2.000 *mutaciones* que causan FQ y determinan clases:

1. **Clase I:** no hay síntesis de CFTR.
2. **Clase II:** bloqueo del procesado.
3. **Clase III:** bloqueo de la regulación.
4. **Clase IV:** conductancia alterada.
5. **Clase V:** síntesis reducida.

Otros autores agregan **clase VI y VII** con mutaciones y deleciones.

Una sola mutación, **F508del**, es la mayoritaria, encontrándola en un 90% de los pacientes. Las moléculas dirigidas a corregir las mutaciones de clase I, II y V se denominan *correctoras* del **CFTR** y las dirigidas a lograr que la proteína mejore su función (clase III, IV) se denominan *potenciadoras* (**g. 16.9**).

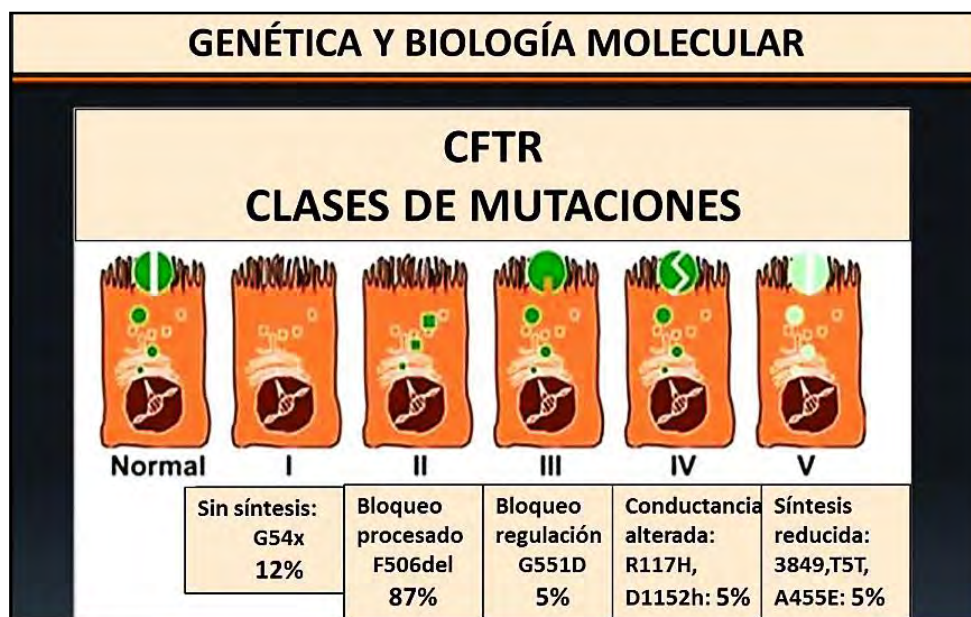
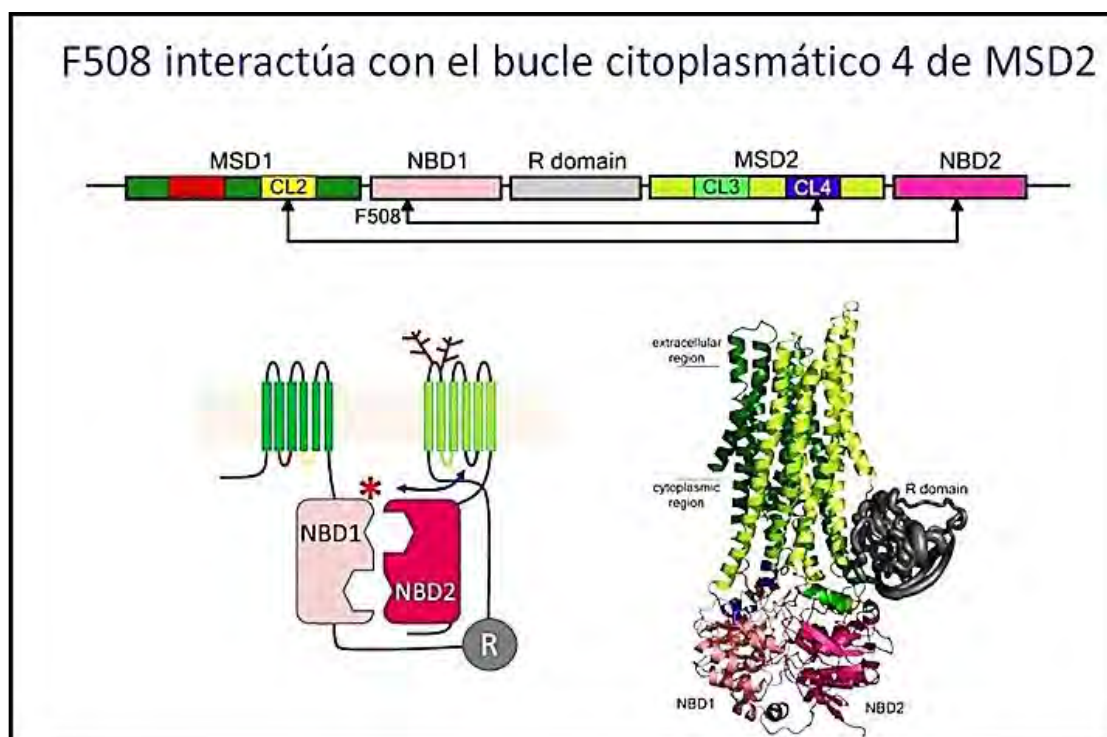


Fig. 16.9 Genética de la FQ (slideshare).

En el siguiente **cuadro 16.2** se muestran las mutaciones de la FQ y su posible terapéutica:

Tipo de mutación	Mutación	Terapéutica posible
I	W 1282X, R553X, G 542X	ATB aminoglucósidos- Ataluren
II	F508del, N1303K	Correctores – Potenciadores
III	G551D, G551S, G1349D	Potenciadores
IV	R117H, R334W, R347P	Potenciadores
V	2789+5G → A, A455E	Correctores - Terapia antisentido
VI	N287Y, 4326deITC, 4279insA	Estabilizadores/Retenedores
VII	Grandes deleciones	Terapia génica

Una sola mutación: la **F508del** es la mayoritaria, encontrándola en un 90% de los pacientes (**Fig. 16.10**).



**Fig. 16.10** F508 en FQ (Serohijos et al, 2008).

**3. Genética y fibrosis pulmonar idiopática (FPI):** presenta un patrón de herencia *autosómica dominante*. Existe un componente familiar en la fibrosis pulmonar con un gen de la susceptibilidad familiar: LMOD2 (4q31). Hay mutaciones del gen de la proteína del surfactante C y telomerasa. El gen de la telomerasa aparece en el 15% de FPI y 3% casos esporádicos. Las alteraciones del surfactante inducen lesiones en las células epiteliales alveolares (**Fig. 16.11**).

GENÉTICA DE LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA (FPI)	
* Se ha estimado que entre el 2,2% y el 3,7% de las FPI son familiares.	
* Mutaciones del gen de la proteína del surfactante C y de la telomerasa (acortamiento de los telómeros, ocasiona alteraciones en la división celular, que conducen ; muerte celular y apoptosis) en el tejido pulmonar de miembros de familias afectados de diferentes tipos de NII.	
* Las alteraciones del surfactante ocasionan lesiones en las células epiteliales alveolares, evento que es considerado como crucial en la patogenia de la FPI.	

Fig. 16.11 Genética de la FPI (slideshare).

La variante más ampliamente replicada (rs35705950) es una transversión G > T en la región promotora del gen **MUC5B**, una región genética reguladora altamente conservada. El gen **MUC5B** codifica la proteína **Mucin 5B**, un componente de moco macromolecular glicosilado secretado por las células epiteliales de las vías respiratorias. Es la principal mucina que forma gel en las secreciones mucosas del pulmón, lubrica la saliva y el moco cervical. Se han identificado otras variantes comunes con el riesgo de enfermedad y en conjunto representan un tercio del riesgo de FPI. La **Figura 16.12** los polimorfismos investigados en la FPI.

POLIMORFISMOS EN LA FIBROSIS PULMONAR IDIOPÁTICA (FPI)	
Proteínas A, B y C del surfactante	IL-8
Antagonista del receptor de IL-1	IL-12
IL-1	Interferon A
IL-1b	TGF-β
TNF	Receptor del complemento 1
Linfotoxina α	Enzima convertora de la angiotensina
IL-10	IL-6
Citoquinas Th1/Th2	Receptor tipo II de TNF

Fig. 16.12 Polimorfismos en la FPI (slideshare).

Recientes estudios de secuenciación del exoma han vinculado variantes raras patógenas en varios genes nuevos. Dichas variantes raras de la **FP** se pueden subdividir en dos vías: la del mantenimiento de los telómeros y la del metabolismo de los surfactantes (*síndromes asociados al déficit de surfactante*). La **FP** asociada con variantes raras patógenas en diferentes genes de telómeros es progresiva y con menor sobrevida (**cuadro 16.3**).

Cuadro 16.3	Genes	Características
Fibrosis pulmonar	<i>Variantes raras:</i> SFTPC, SFTPA1/2, TERT, RTEL1, TERC, PARN, DKC1, TINF2, NAF1 (Autosómica dominante)	Relacionadas con el acortamiento de los telómeros
	<i>Variantes comunes:</i> MUC5B, TOLLIP, DSP, SPPL2C, MAPT, TERT, ATP11A, DPP9, 7p22, FAM13A, 15q14-15, LRRC34, OBFC1 (Esporádicos, agregación familiar)	Polimorfismos de un nucleótido (SNP) asociados con predisposición de fibrosis pulmonar

**4. Genética y disquinesia ciliar primaria (DCP):** enfermedad infrecuente con *herencia autosómica recesiva*, caracterizada por una *alteración en la estructura ciliar* que repercute en su función, impidiendo así el correcto aclaramiento de las secreciones del aparato respiratorio. Hay gran heterogeneidad genética pues hay muchos genes implicados en el sistema ciliar y en su composición participan hasta 300 proteínas. Se produce pérdida de uno o ambos brazos de la dineína, ausencia de brazos radiales, dislocación de los microtúbulos centrales, desorganización de la orientación de los cilios (**Fig. 16.13**).

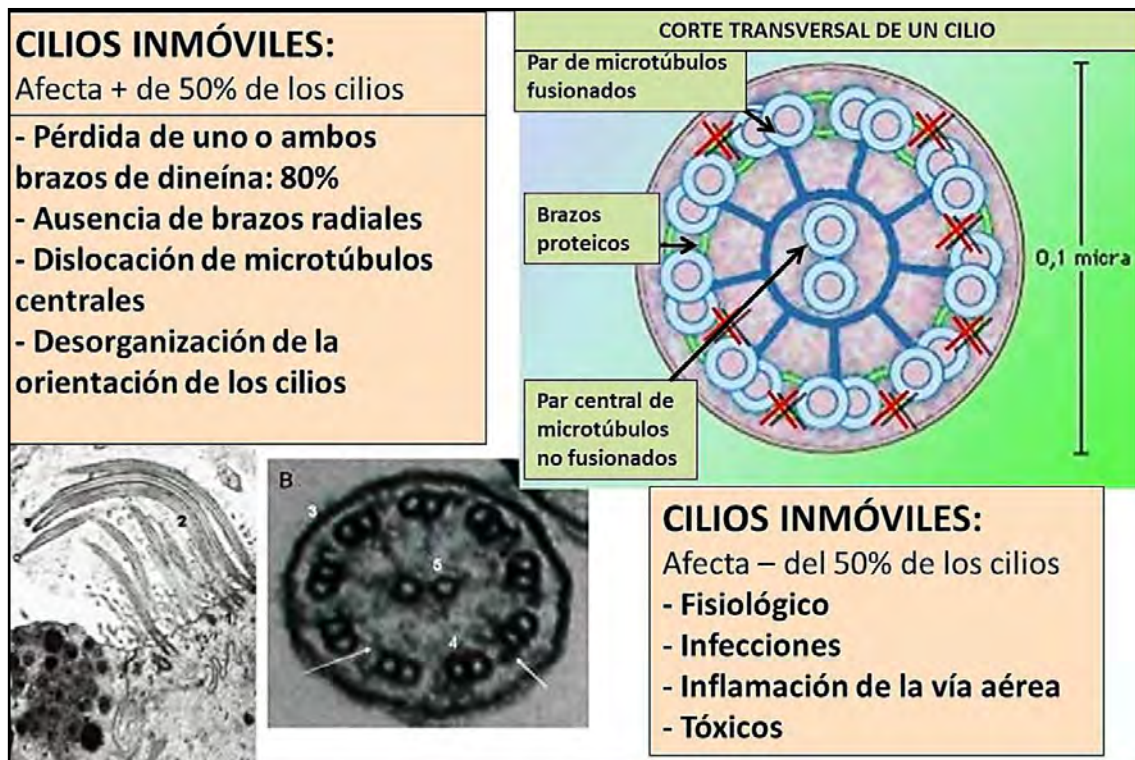


Fig. 16.13 DCP (slideshare).

A pesar de todos los avances realizados no existe ninguna test diagnóstico simple para el diagnóstico de la **DCP**. Es menos grave, pero un alto porcentaje progresa a la insuficiencia respiratoria grave y algunos pacientes pueden llegar a necesitar trasplante pulmonar. Las alteraciones ciliares pueden ser estudiadas mediante microscopía electrónica (**Fig. 16.14**).

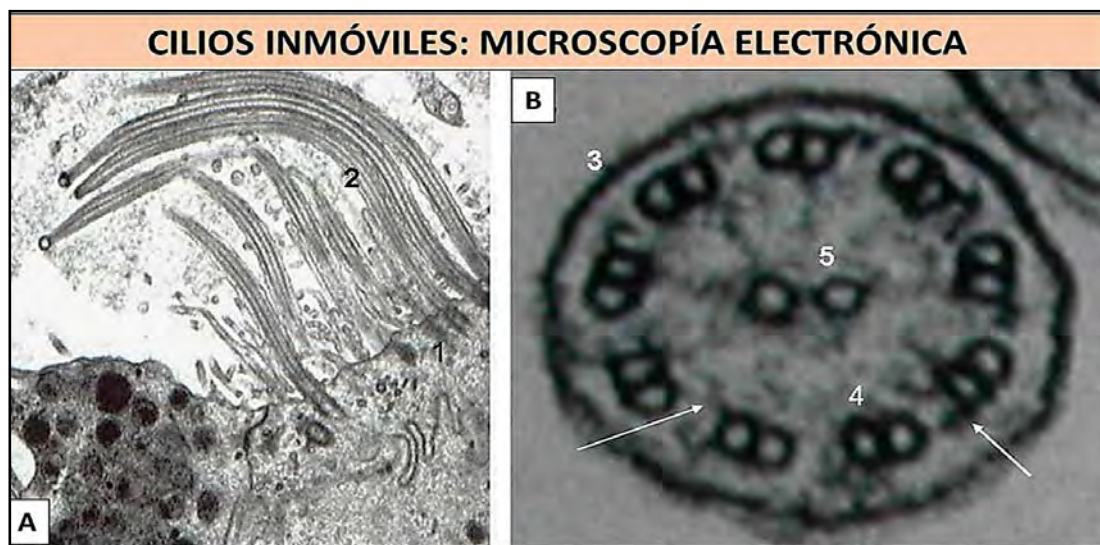


Fig. 16.14 Microscopía electrónica de DCP (elsevier).

El cuadro 16.4 muestra los genes afectados.

Cuadro 16.4	Genes	Patrón de herencia	Alteración
Cilios inmóviles (DCP)	DNAI1, DNAI2, DNAH5, DNAL1, CCDC103, NME8/TXNDC3, CCDC114, ARMC4	Autosómica recesiva	Afecta componentes de los brazos externos de dineína o ausencia de brazos externos
	KTU/DNAAF1, LRRC50/DNAAF2, C19orf51/DNAAF3, LRRC6, HEATR2, DYX1C1/DNAAF4, ZMYND10, SPAG1, C21orf59	Autosómica recesiva	Codifica proteínas citoplasmáticas que unen brazos externos e internos de dineína
	CCDC39, CCDC40	Autosómica recesiva	Defectos del brazo interno y de complejos regulatorios de nexina
	DNAI1, DNAI2, DNAH5, DNAL1, CCDC103, NME8/TXNDC3, CCDC114, ARMC4	Autosómica recesiva	Afecta componentes de los brazos externos de dineína o ausencia de brazos externos
	RSPH9, RSPH4A, RSPH1, CCNO, MCIDAS	Autosómica recesiva	Defectos microtubulares centrales
	DNAI1, DNAI2, DNAH5, DNAL1, CCDC103, NME8/TXNDC3, CCDC114, ARMC4	Autosómica recesiva	Afecta componentes de los brazos externos de dineína o ausencia de brazos externos
	DNAH11, CCDC164, CCDC65, HYDDIN	Autosómica recesiva	Ultraestructura normal o muy poco afectada

**5. Genética y EPOC:** se caracteriza por una obstrucción progresiva del flujo aéreo. Se trata de una enfermedad compleja de etiología multifactorial. El hábito tabáquico es su principal causa, pero sólo el 15% de los fumadores desarrolla la enfermedad, lo que sugiere otros factores de riesgo implicados.

La *susceptibilidad genética* es un factor de riesgo para el desarrollo de EPOC. Presenta deficiencia de *alfa-1 antitripsina (AAT)*, codificada por un único gen del *cromosoma 14*. Se asocia a enfema, bronquitis crónica y bronquiectasias. Cursa con deficiencia de inmunoglobulinas: IgA, IgG y de  $\alpha 1$  antitripsina.

Se han relacionado varias alteraciones genéticas en la patogenia de la enfermedad, como el *déficit de alfa-1 antitripsina (AAT)* o *polimorfismos génicos de varias enzimas* implicadas en los procesos de oxidación-reducción y de inflamación (Fig. 16.15).

### Consideraciones genéticas

- Fumar constituye el principal factor de riesgo ambiental pero la aparición de obstrucción del flujo de aire es muy variable entre los fumadores.

- Factor de origen genético que se ha demostrado es el déficit marcado de **antitripsina  $\alpha 1$** .

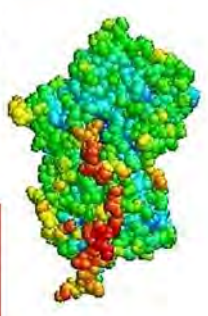


Fig. 16.15 Déficit de  $\alpha 1$  antitripsina (slideshare).

La patogenia de la EPOC es compleja y multifactorial, pero existen 3 teorías que podrían explicar los procesos que tienen lugar en esta enfermedad:

- *Teoría proteasa-antiproteasa:* indica un desequilibrio entre las proteasas que digieren la matriz extracelular y las proteínas antiproteasas que la protegen. Esta teoría se fundamenta en el hecho de que el déficit de alfa-1 antitripsina (AAT) se relaciona con una mayor frecuencia de EPOC de inicio temprano.

- *Teoría oxidación-reducción:* el desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes protectores podría producir un estrés oxidativo que conllevaría la activación de proteasas y la liberación de mediadores de la inflamación.

- *Inflamación:* la tercera teoría agrega el componente inflamatorio.

Cualquier alteración estructural en sus genes puede alterar estos equilibrios y producir enfermedad. Existen 2 cambios estructurales fundamentales: los *microsatélites*, que son repeticiones múltiples de un segmento corto de ADN, y los *polimorfismos*, que consisten en el cambio de una sola base del genoma.

La AAT es una glucoproteína que se engloba en el grupo de las antiproteasas. Es sintetizada en el hígado y en los macrófagos alveolares/monocitos de sangre periférica. Su principal función es inhibir la elastasa del neutrófilo de manera irreversible, protegiendo la matriz extracelular de su degradación. Además, puede inhibir la mayoría de las serinproteasas del neutrófilo, y neutraliza las defensinas alfa del neutrófilo, el leucotrieno B-4 (LTB-4) y la IL-8, mediadores que atraen al neutrófilo al foco inflamatorio. El gen de AAT se localiza en el **cromosoma 14** y se transmite por *herencia autosómica codominante*. Existen numerosos polimorfismos de este gen. Las 4 variantes genómicas más frecuentes, 3 de ellas debidas a mutaciones puntuales, se clasifican según su velocidad de migración electroforética: **F** (*fast*), **M** (*medium*), **S** (*slow*) y **Z** (*very slow*). El alelo *M* es el alelo salvaje está presente en más del 90% de los sujetos sanos. El alelo *Z* se produce por la sustitución de una guanina por adenosina en el exón 5, cambiando glutamato por lisina. En el alelo *S* se sustituye una adenina por timina en el exón 3, lo que conlleva el cambio de glutamato a valina en la proteína.

**5. Genética y déficit congénito del surfactante:** es una entidad de diagnóstico raro en recién nacidos. El surfactante pulmonar es un complejo molecular localizado en la interfase aire-líquido del pulmón. Está compuesto por lípidos, en su mayoría fosfolípidos, y en un 2-3% por proteínas específicas denominadas proteínas A, B, C y D (surfactant protein: **SP-A, SP-B, SP-C y SP-D**). SP-B y SP-C son proteínas hidrofóbicas, sintetizadas por neumocitos tipo II, que disminuyen la tensión superficial y el colapso alveolar. La *ATP binding cassette, sub-family A, member 3 (ABCA3)* es una proteína encargada del transporte de fosfolípidos y proteínas del surfactante transmembrana desde el citosol hacia los cuerpos laminares, organelas intracelulares encargadas de almacenar lípidos y proteínas del surfactante, con control génico independiente de la producción de proteínas (figs. 16.16-16.17).

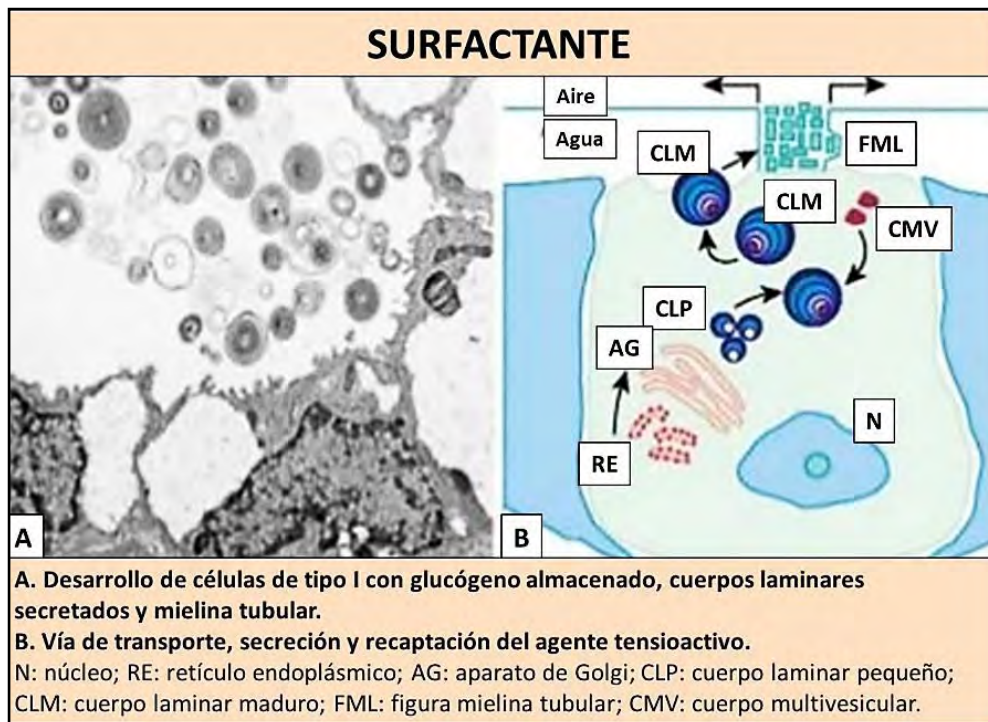


Fig. 16.16 Alteraciones en el surfactante (slideshare).

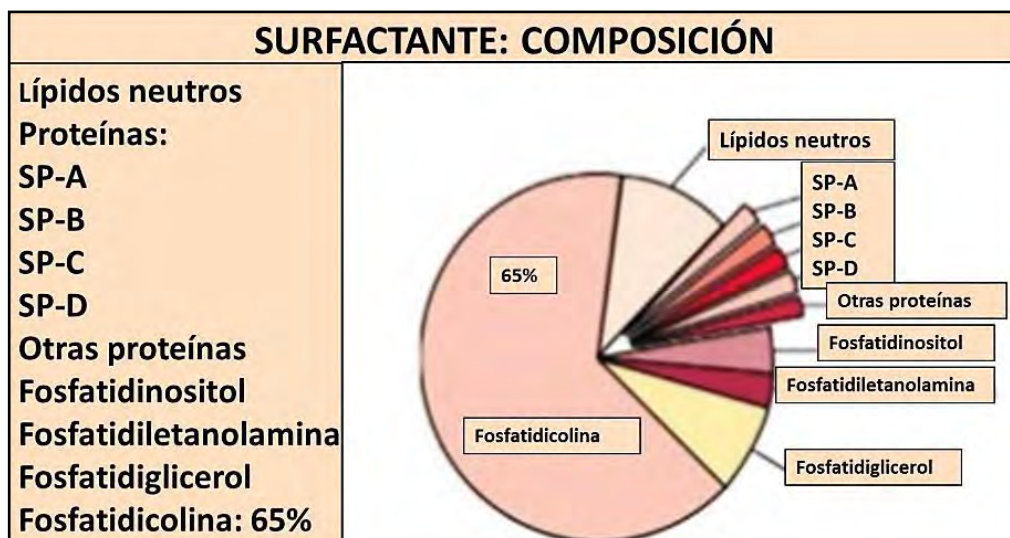


Fig. 16.17 Composición del surfactante (slideshare).

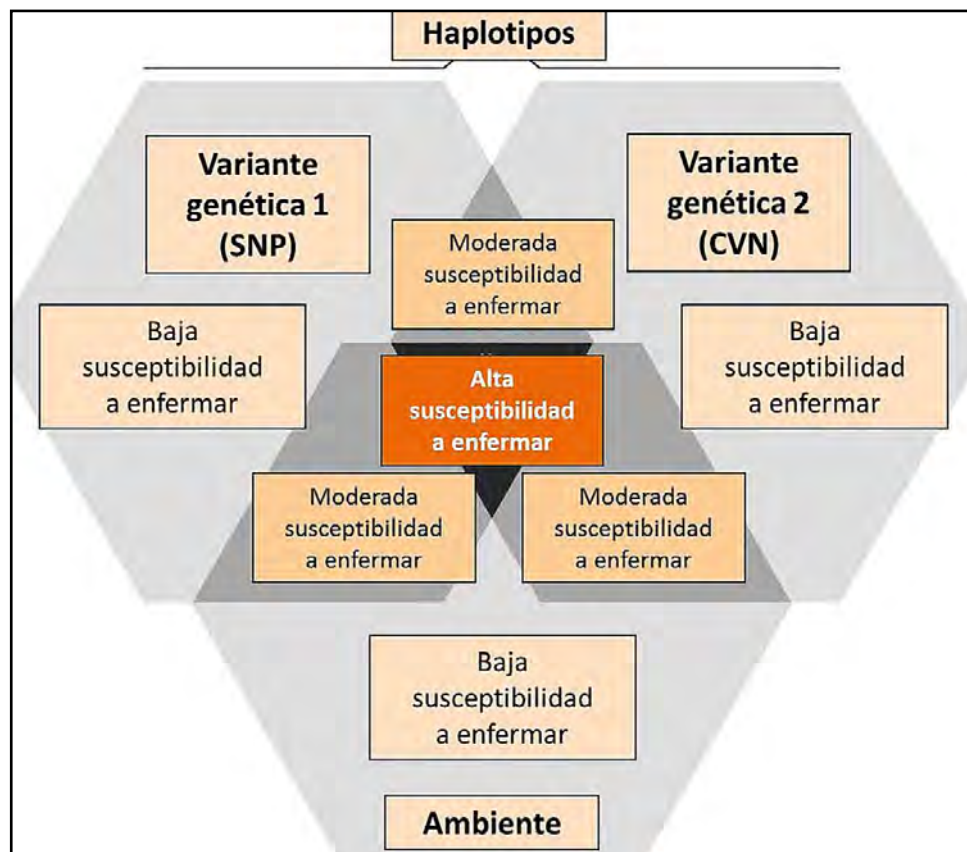


**6. Genética y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA):** presenta una intensa inflamación y el aumento de la permeabilidad vascular pulmonar en respuesta a una noxa aguda, tal como neumonía, sepsis, trauma o aspiración. Se ha sugerido que las variantes de genes implicados en procesos clave de daño tisular y molecular pulmonar pueden influir en la predisposición y el pronóstico del SDRA. Sin embargo, la patogénesis del SDRA pediátrico es compleja y, en consecuencia, es posible anticipar que muchos genes pueden contribuir a ella.

- *Marcadores genéticos:* múltiples estudios han reportado el rol de los mediadores proteicos en el curso del SDRA, como citoquinas y factores de crecimiento. Estos biomarcadores han mostrado predecir el desarrollo y la gravedad del SDRA.

- *Polimorfismos genéticos:* dos fuentes de variación en el ADN han sido investigadas como explicaciones potenciales de las diferencias interindividuales en la predisposición a enfermarse; estos son los polimorfismos de nucleótido simple (SNP : single nucleotide polymorphism) y las variantes en el número de copias (CVN: copy number variation).

El mapeo de desequilibrio de ligamiento de los SNP ha mostrado la existencia de bloques de haplotipos en el genoma humano. El término *haplotipo* se refiere a la combinación particular de SNP y su análisis puede discernir cuál de los SNP cercanos o combinaciones de SNP causan esta enfermedad. Los CVN constituyen otro tipo de variante del genoma, definida como un segmento de ADN presente en un número variable de copias. Deleciones, duplicaciones, inserciones, inversiones y translocaciones representan algunos de los procesos resultantes. En la **figura 16.18** se muestran las variantes genéticas comunes y la predisposición a enfermedades complejas.



**Fig. 16.18 Variantes genéticas comunes y la predisposición a enfermedades complejas** (Elsevier). SNP: single nucleotide polymorphism. CVN: copy number variation.

**Aproximación al gen candidato de SDRA:** se deben seleccionar genes y polimorfismos relacionados con la patogénesis de la enfermedad. Hasta ahora 29 *polimorfismos* han sido asociados con

la predisposición y/o la mortalidad por SDRA. Las variantes genéticas pueden conferir protección o riesgo (cuadro 16.5).

Cuadro 16.5 Función	Gen	Variante	Predisposición	Gravedad
Regulación presión arterial	Enzima convertidora angiotensina (ECA)	DIP	No	Alelo D: > nivel de angiotensina plasmática Alelo I: > hipoxemia
Citoquina	Factor de necrosis tumoral $\alpha$ (TNF $\alpha$ ) y linfotoxina $\alpha$	Haplotipo	Alto riesgo SDRA: alelos TNF-863 CA /863 <sup>a</sup>	Efecto protector de TNF-308
Intercambio gaseoso	Proteína B surfactante (SFPTB)	Haplotipo	No	Rs1130866/ rs 3024793: graves para SDRA

**Estudio de asociación del genoma completo (GWAS):** se supone que si la *variante genética común* incide en una enfermedad, la penetrancia o el tamaño del efecto serían reducidos, porque una variante deletérea de alta penetrancia no puede tener una frecuencia alta. Dada la alta mortalidad del SDRA, podemos suponer la asociación de múltiples variantes comunes de baja penetrancia. Se detectaron genes con gran penetrancia (estudio de asociación del genoma completo: GWAS) (g. 16.19).

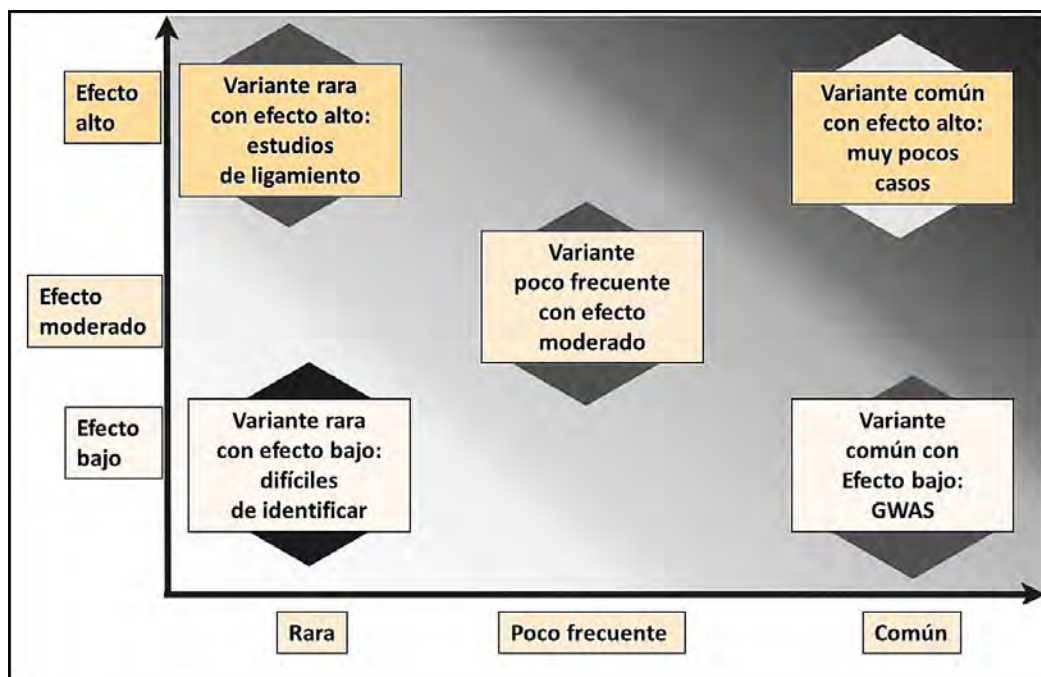


Fig. 16.19 Identificación de variantes genéticas según frecuencia alélica y penetrancia (elsevier).

**7. Genética y cáncer de pulmón (CP):** el principal agente ambiental implicado en la carcinogénesis pulmonar es el tabaco.

- **Factores extrínsecos que inducen las mutaciones:** tabaquismo, agentes químicos, radiaciones, virosis, además de un factor relacionado con la susceptibilidad individual.

En el **cuadro 16.6** se presentan las principales alteraciones moleculares que inducen carcinogénesis pulmonar.

<b>16.6: Alteración molecular</b>	<b>Cáncer no microcítico (CNMP)</b>	<b>Cáncer microcítico (CMP)</b>
<b>Oncogenes:</b> Mutaciones en Ras Amplificación de Myc Sobreexpresión de ERBB2	15-20% 5-10% 30%	< 1% 15-30%
<b>Genes supresores:</b> Mutaciones en p53: Expresión anormal de p53 <b>Retinoblastoma (RB):</b> Ausencia de expresión RB <b>p16:</b> Mutaciones en p16 Ausencia de expresión p16 <b>LOH en 3p:</b>	50% 40-60% 15-30% 10-40% 30-70% 90%	75-100% 40-70% 90% < 1% 0-10% 100%
<b>Genes antiapoptóticos:</b> Expresión de BCL-2	20-35%	75-95%
<b>Otros factores moleculares:</b> Actividad telomerasa	80-85%	100%

**Factores genéticos:** sólo un 16% aproximadamente de las personas fumadores desarrollan CP y esto es sugerente de un perfil de susceptibilidad individual. Aunque se han identificado ciertos genotipos vinculados al desarrollo de CP, aún no se ha reconocido un determinado linaje genético.

En el cáncer de pulmón se reconocen tres grupos de genes:

**- Protooncogenes:**

Son genes que codifican factores de transcripción y expresión de otros genes, y regulan la división celular. En las células cancerosas, uno o más protooncogenes pueden estar alterados, de modo que generan proteínas anormales en su función o estructura.

En otras ocasiones, los protooncogenes pueden codificar productos proteicos normales, pero los genes se sobreexpresan y no pueden ser reprimidos en el momento adecuado. Finalmente, el producto del protooncogén está continuamente activo, lo que estimula constantemente la división celular.

**- Genes supresores:**

Se encargan de controlar la proliferación celular excesiva. Las alteraciones en estos genes aumentan las probabilidades de que se produzcan tumores.

**- Genes mutadores:**

Hay una serie de genes que intervienen en la reparación del ADN, y que se denominan genes mutadores. Las mutaciones en estos genes aumentan la posibilidad de que se produzcan mutaciones en todo el genoma, activándose oncogenes y alterando genes supresores tumorales.

Los posibles genes candidatos a conferir mayor susceptibilidad al CP se encuentran en el **locus 6q 23-25**, especialmente en individuos con escasa exposición al tabaco.

La presencia de una variedad de polimorfismos en genes implicados en el metabolismo de:

- *Carcinógenos del tabaco (CYP1A1, GSTM1, GSTT1).*
- *Ciclo celular (ciclina D, p53, MDM).*
- *Reparación de ADN (XRCC1-3, ERCC1).*
- *Sensores del daño al ADN (ATM).*

- *Reparación tipo miss match (LIG1, LIG3, MLH1, MSH6).*

- *Genes que regulan la estructura de la cromatina.*

Participarían mecanismos poligénicos en la susceptibilidad al CP, es decir, diferentes alelos involucrados confieren un *genotipo de riesgo*.

En el **cuadro 16.7** se presentan los genes que intervienen en el CP.

<b>16.7: Cromosoma</b>	<b>Gen</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Función</b>
3(p14.2,p12,p25)	FHIT	Células grandes (CNMP) 100% Adenocarcinoma 60% Escamoso 100%	Supresor
8	MYC	Células grandes (CNMP) 30-40%	Oncogén
9(p21)	P16	Células grandes (CNMP) 80% Células pequeñas (CMP) 50%	Supresor
10(q23)	PTen	Células grandes (CNMP) 17% Células pequeñas (CMP) 12%	Supresor
12p	K Ras	Adenocarcinoma 30-40%	Oncogén
13q	Retinoblastoma	Células grandes (CNMP) 90% Células pequeñas (CMP) infrecuente	Supresor
T14/18	Bcl-2	Células grandes (CNMP) 25% Adenocarcinoma 100%	Oncogén
17(p13)	P53	Células grandes (CNMP) 75-100% Escamoso CEA 75% Adenocarcinoma 50% Adenocarc. broncoalveolar > 20%	Supresor
17p	LKB I/STK II	Adenocarcinoma	Supresor
17q	c-cerb/neu	Células pequeñas (CMP) 30-40%	Oncogén

CMP: cáncer microcítico de pulmón. CNMP: cáncer no microcítico de pulmón.

El **cuadro 16.8** muestra las mutaciones y su frecuencia en carcinoma pulmonar **no microcítico y microcítico**.

NO MICROCÍTICO	Frecuencia de mutación (%)	MICROCÍTICO	Frecuencia de mutación (%)
EGFR*	24,78	TP53	62,45
TP53	25,03	RB1	31,92
KRAS*	17,59	PIK3CA*	11,67
ALK*	15,59	EP300	10,25
CDKN2A*	10,72	ZNF521	9,09
ATM	7,81	CREBBP	8,40
CBL	4,39	PTEN*	7,58
UBR5	5,74	RUNX1T1	7,07
PIK3CA*	1,73	KMT2D	6,66
BRAF*	1,21	NTRK3	6,21
NRAS*	1,13	ROS1*	6,19
STK11	1,59	EGFR*	5,93
RET*	1,77	MET*	5,76
PDGFRA	1,77	NFATC2	5,66
SMARCA4	4,76	PDE4DIP	5,40
NTRK3	4,68	LIFR	5,35
MET*	0,82	ABL2	5,30
PTEN*	0,73	MYST3	4,71
ERBB2*	0,45	NUMA1	4,67
HRAS*	0,44	DICER1	4,67

En la **figura 16.20** se presentan los tipos histológicos de CP.

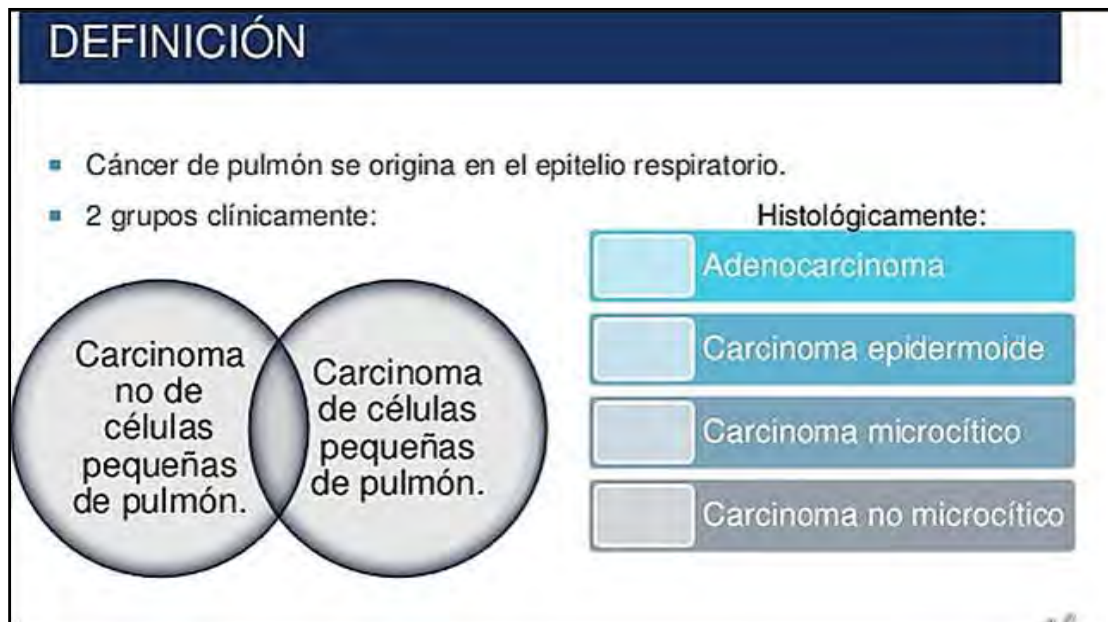


Fig. 16.20 Tipos de CP (slideshare).

La **figura 16.21** presenta los *oncogenes predominantes* y *oncosupresores* en el CP microcítico y no microcítico.

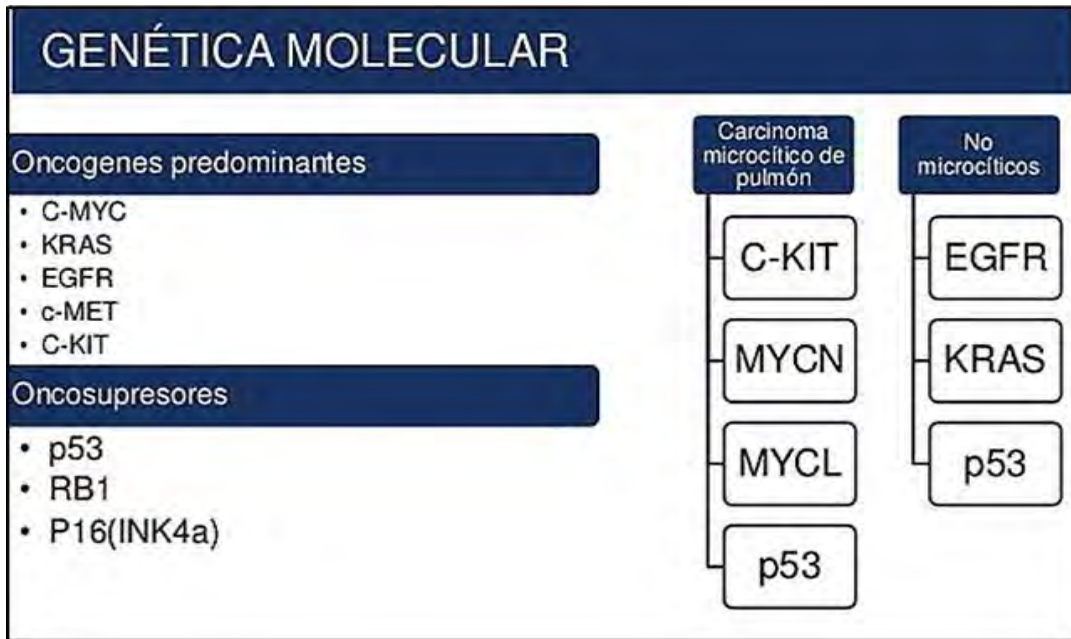


Fig. 16.21 Genética molecular en CP (slideshare).

La figura 16.22 presenta K-RAS y mutaciones en CP.

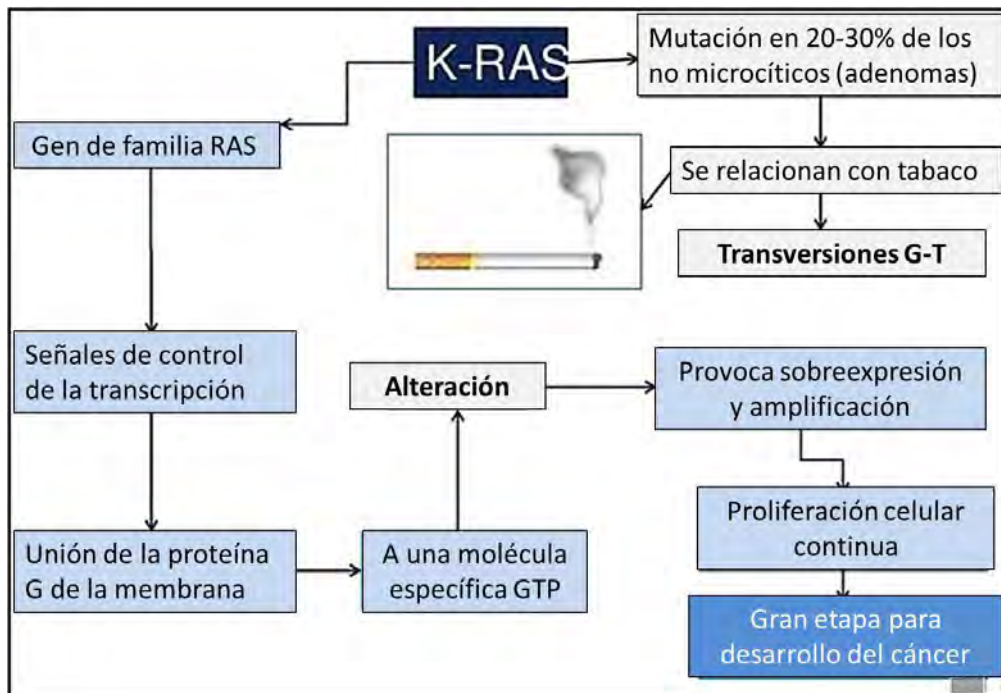
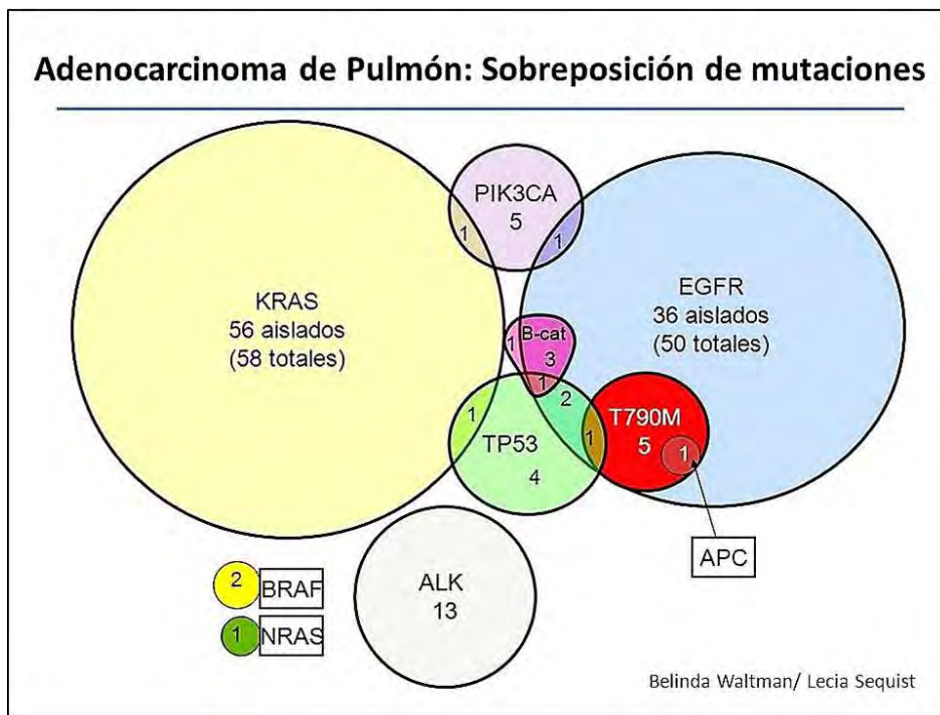


Fig. 16.22 K-RAS y mutaciones en CP (slideshare).

**Adenocarcinoma pulmonar:** se produce una sobreposición de mutaciones

- KRAS.
- PIC13CA.
- EGFR.
- TP53.
- ALK13 (Fig. 16.23).



**Fig. 16.23 Adenocarcinoma de pulmón: mutaciones** (slideplayer).

Terapia génica (TG) en enfermedades respiratorias: requerimientos:

1. El gen debe de estar aislado y disponible para la transferencia.
2. Debe de haber un método efectivo para la clonación.
3. El tejido diana debe de ser accesible para la transferencia del gen.
4. No debe de existir otra terapia efectiva disponible.

**A. Terapia génica somática:** se realiza sobre las células somáticas de un individuo, por lo que las modificaciones que implique la TG tienen lugar en dicho paciente.

La terapia puede ser *in vivo* o *ex vivo* (Fig. 16.24):

**a. Terapia *in vivo*:**

La transformación celular tiene lugar dentro del paciente y consiste en administrarle al paciente un gen a través de un vehículo (por ejemplo un virus), el cual localizará en las células a infectar. El problema que presenta esta técnica es que es muy difícil conseguir que un vector localice a un único tipo de células diana.

**b. Terapia *ex vivo*:**

La transformación celular se lleva a cabo a partir de una biopsia del tejido del paciente y luego se le trasplantan las células ya transformadas. Como ocurre fuera del cuerpo del paciente, este tipo de terapia es mucho más fácil de llevar a cabo y permite un control mayor de las células infectadas.

Esta técnica está casi completamente reducida a células hematopoyéticas pues son células cultivables, constituyendo así un material trasplantable.

El material genético es aportado desde el exterior de la célula a través de una cubierta proteica que permite el acceso hacia el interior. El material llega al núcleo donde es leído como ARN mensajero que luego es traducido a proteínas.

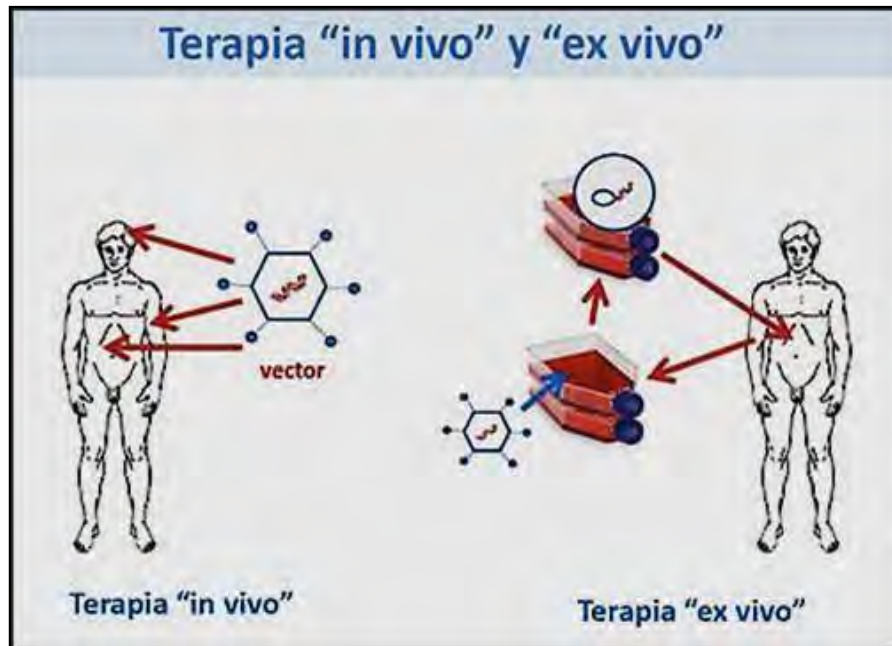


Fig. 16.24 TG *in vivo* y *ex vivo* (Dr. Machado Aranda D).

**B. Terapia génica germinal:** se realizaría sobre las células germinales del paciente, por lo que los cambios generados por los genes terapéuticos serían hereditarios. Hay cuestiones éticas que la descartan.

Vectores:

1. Virus

Todos los virus son capaces de introducir su material genético en la célula huésped como parte de su ciclo de replicación. Gracias a ello, pueden producir más copias de sí mismos, e infectar a otras células.

La mayoría de estrategias con virus usan líneas celulares “empaquetadoras” o **virus helpers**, que portan los genes que les eliminamos a nuestros vectores y que permiten la infección.

**a. Retrovirus (Fig. 16.25):** su genoma está constituido por ARN de cadena sencilla, en el que se distinguen tres zonas claramente definidas: una intermedia con genes estructurales, y dos laterales con genes y estructuras reguladoras.

Cuando un retrovirus infecta a una célula, introduce su ARN junto con enzimas que se encuentran en la matriz (proteasa, transcriptasa inversa e integrasa). La acción de la retrotranscriptasa permite la síntesis del ADN genómico del virus a partir del ARN. A continuación, la integrasa introduce este ADN en el genoma del huésped.

El virus puede permanecer latente o puede activar la replicación.

Para usar los retrovirus como vectores se eliminaron los genes responsables de su replicación y se reemplazaron por el gen a introducir seguido de un gen marcador.

**Familia de retrovirus:**

- Oncovirus: HTLV-1, HTLV-2, HTLV-5: neoplasias y trastornos neurológicos.
- Lentivirus: VIH-1, VIH-2: trastornos neurológicos.
- Espumavirus: efectos citopáticos.



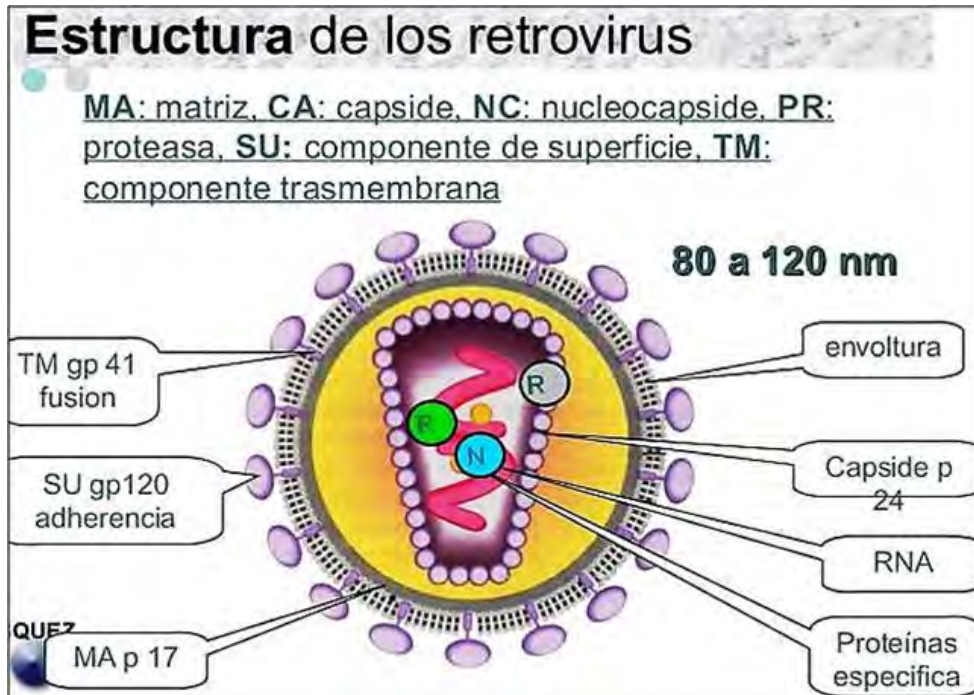


Fig. 16.25 Estructura de los retrovirus (slideshare).

En la **figura 16.26** se observa la *replicación del retrovirus*: interacción, penetración, transcripción inversa, integración al genoma, transcripción, traducción, ensamblaje y liberación.

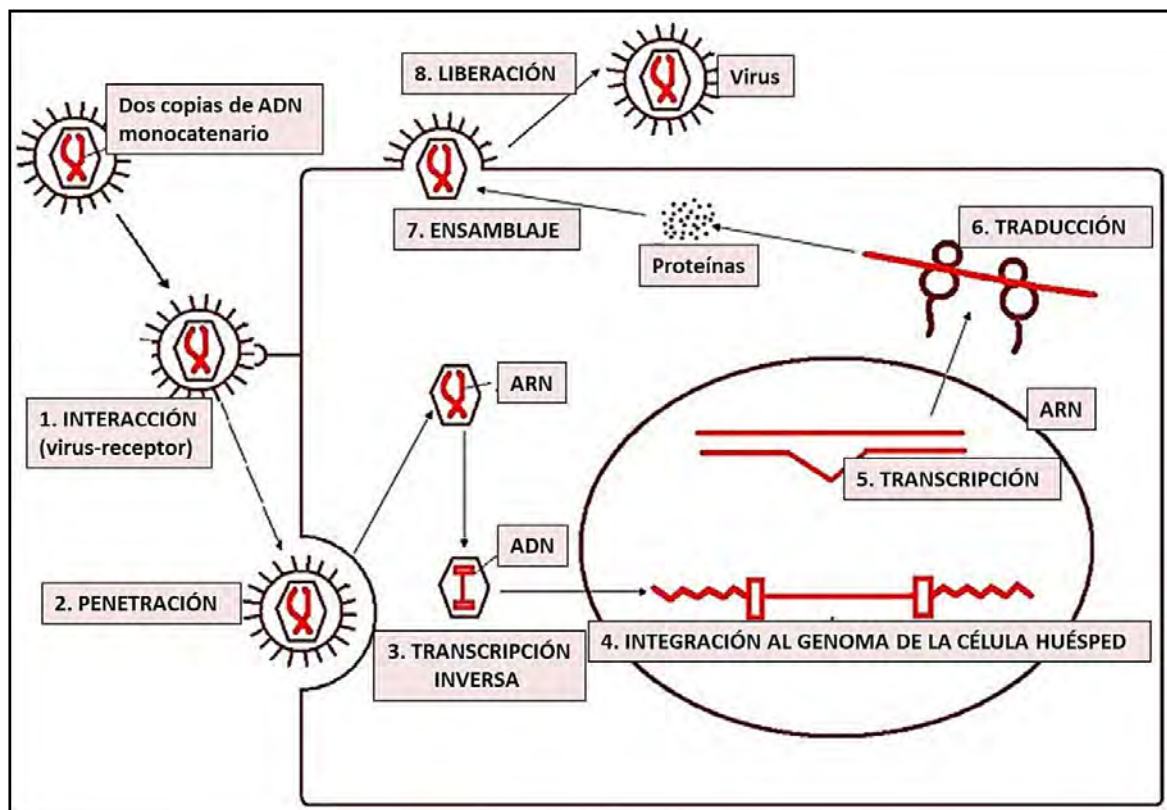


Fig. 16.26 Replicación del retrovirus (slideshare).

**b. Adenovirus:** presentan un genoma de ADN bicatenario, y no integran su genoma cuando infectan a la célula huésped, sino que la molécula de ADN permanece libre en el núcleo celular y se transcribe de forma independiente. Esto supone que la mutagénesis por inserción no se da en estos vectores, lo cual no quiere decir que no tengan otros inconvenientes.

Pueden infectar tanto células en división como células quiescentes.

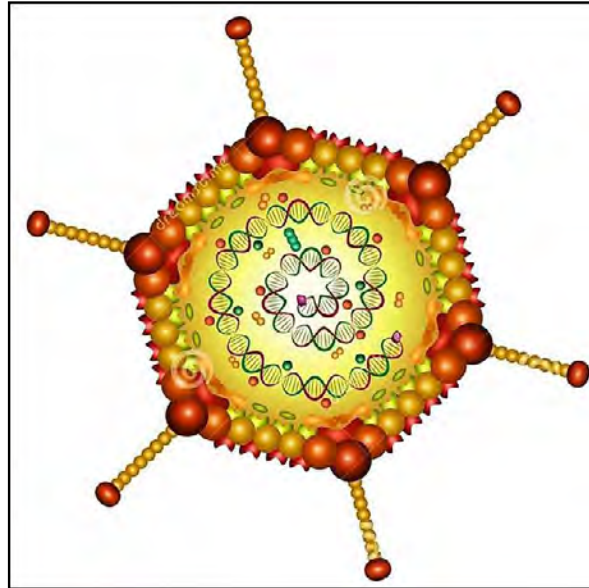


Fig. 16.27 Adenovirus (UAEM).

La **figura 16.28** muestra la TG con adenovirus.

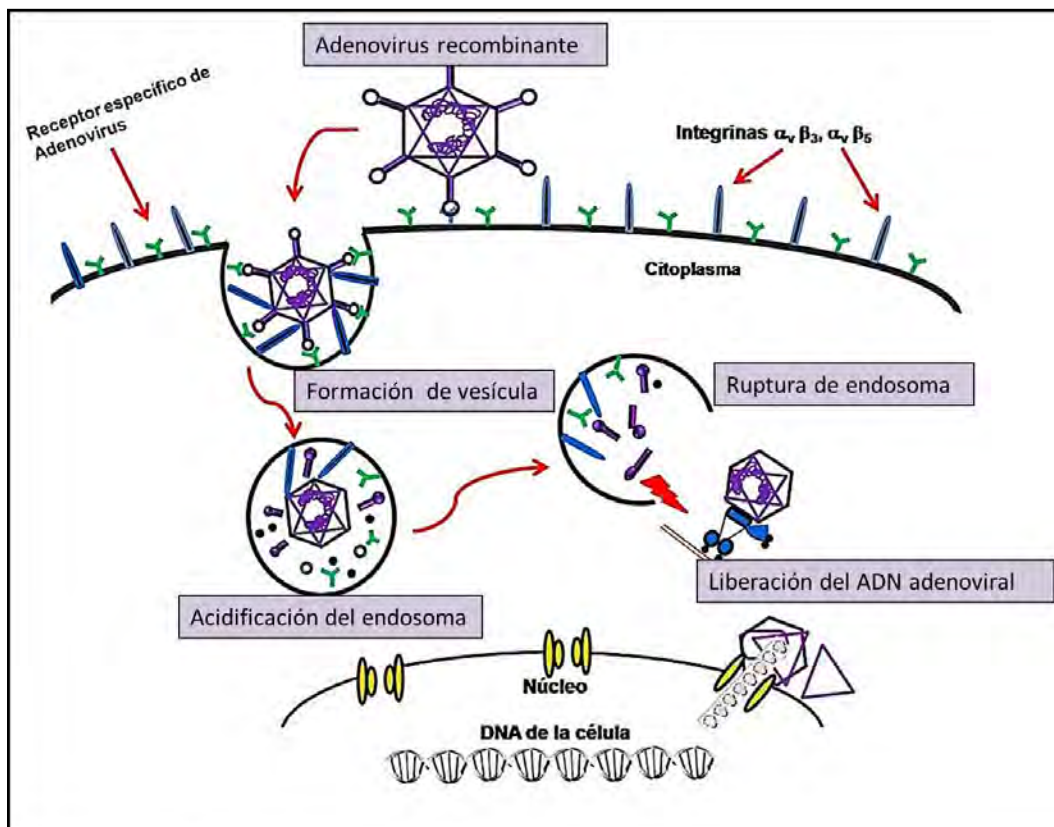


Fig. 16.28 TG con adenovirus (Siicsalud).

c. **Virus Adenoasociados (AAV):** son virus pequeños con un genoma de ADN monocatenario. Pueden integrarse específicamente en el cromosoma 19 con una alta probabilidad. Sin embargo, el AAV recombinante que se usa como vector y que no contiene ningún gen viral, sólo el gen terapéutico, no se integra en el genoma. En su lugar, el genoma vírico recombinante fusiona sus extremos a través del ITR (repeticiones terminales invertidas), apareciendo recombinación de la forma circular y episomal (**Fig. 16.29**).

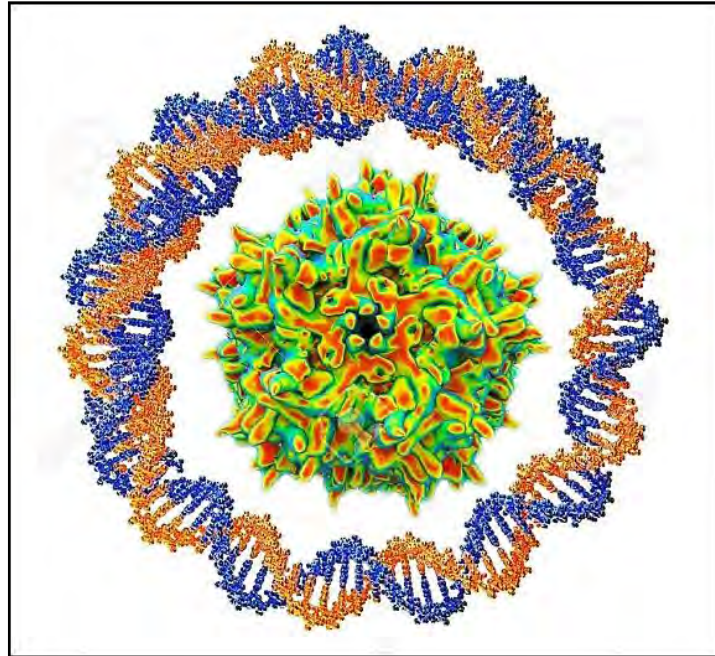


Fig. 16.29 Virus Adenoasociados (es.123rf.com).

En la **Figura 16.30** se ve el VAA como vector de TG.

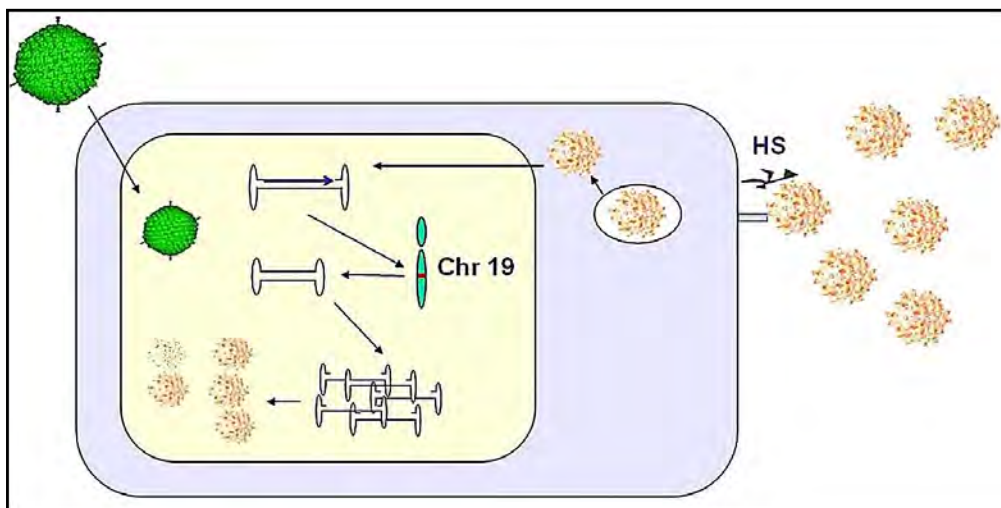


Fig. 16.30 Virus Adenoasociados como vector de TG (Novo FJ).

d. **Herpes virus:** son virus de ADN capaces de establecer latencia en sus células huésped. Tienen la ventaja de poder incorporar fragmentos de ADN exógeno de gran tamaño (**Fig. 16.31**).

**Tipos de herpes virus:**

- Herpes simple tipo 1: gingivostomatitis.

- Herpes simple tipo 2: herpes genital.
- Virus varicela zoster: herpes zoster, varicela.
- Virus de Epstein-Barr: mononucleosis, linfoma Burkitt, carcinoma nasal.
- Citomegalovirus: síndrome Torch, mononucleosis, infecciones respiratorias.
- Herpes virus tipo 6: linfotropo.
- Herpes virus tipo 7.
- Herpes virus del sarcoma de Kaposi.

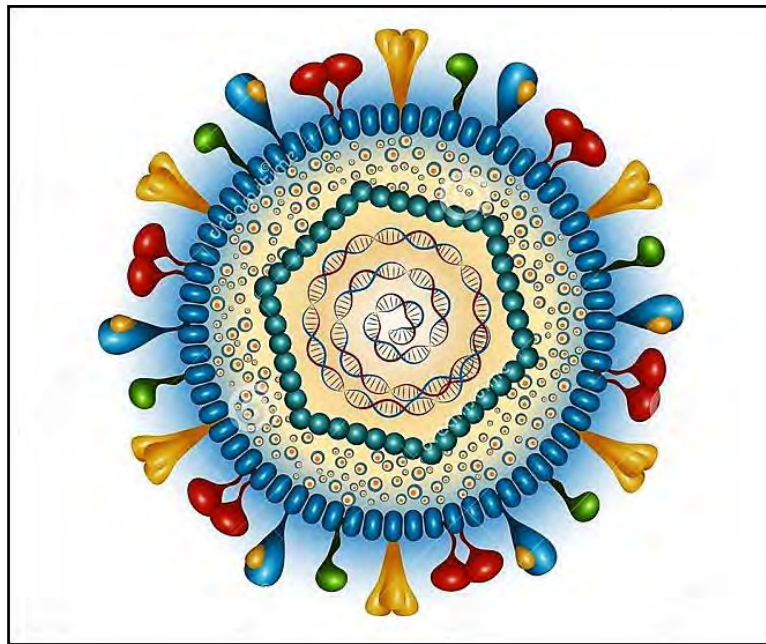


Fig. 16.31 Herpes (es.dreamstime.org).

**e. Vectores virales:** las células huésped son infectadas de manera eficiente, pero algunos tipos celulares no son sensibles a la infección. La entrada del virus a la célula está mediada por proteínas de su superficie externa que interactúan con receptores celulares con cambios estructurales en el virus y contribuyen a su entrada en la célula (Fig. 16.32).

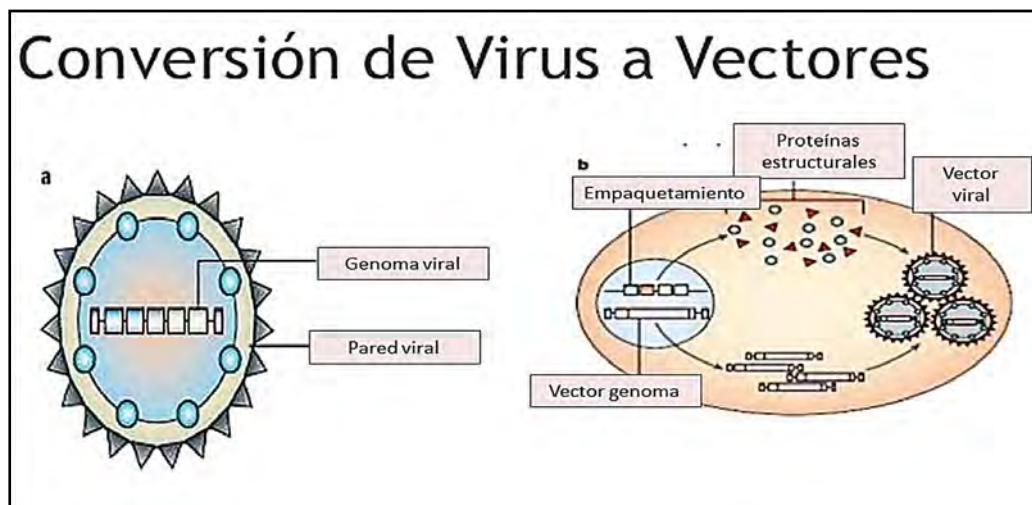


Fig. 16.32 Conversión de virus a vectores (slideshare).

## 2. Métodos no virales:

- **ADN desnudo:** Este método consiste en la inyección de plásmidos de ADN desnudos (o sea, no recubiertos) los cuales contienen la información genética deseada y son capaces de entrar a las células y restablecer la función deseada. Es el método de transfección no viral más simple que existe, pero su expresión es muy en comparación con otros métodos. Métodos más eficientes: electroporación, sonicación, o biobalística, que consiste en disparar partículas de oro recubiertas de ADN hacia la célula con altas presiones de gas.

- **Oligonucleótidos:** su uso tiene como objetivo la inactivación de los genes implicados en el proceso de la enfermedad.

- **Cromosomas artificiales:** es una de las posibilidades que se trabaja como una de las formas de introducir ADN en células somáticas para el tratamiento de enfermedades. Presentan una elevada estabilidad, además de permitir introducir grandes cantidades de información genética.

- **Lipoplexes:** el vector de ADN puede ser cubierto por lípidos formando una estructura organizada, como una micela o un liposoma. Cuando la estructura organizada forma un complejo con el ADN entonces se denomina lipoplexe. Hay tres tipos de lípidos: *aniónicos, neutros o catiónicos*. Los lipoplexes tienen como desventaja una baja eficiencia por lo que requieren de la ayuda de otros lípidos como desestabilizadores de la membrana del endosoma.

## 3. Métodos híbridos:

Debido a las deficiencias de los sistemas de transferencia génica se han desarrollado algunos métodos híbridos que combinan dos o más técnicas. Los virosomas son un ejemplo, y combinan liposomas con el virus inactivado VIH o el virus de la gripe.

**4. Células diana:** se seleccionan en función del tipo de tejido en el que deba expresarse el gen introducido, y deben ser células con una vida media larga. Igualmente, se debe tener en cuenta si la diana celular es una célula en división o quiescente. Las células diana ideales serían las células madre, puesto que la inserción de un gen en ellas produciría un efecto a largo plazo. Debido a la experiencia en trasplante de médula ósea, una de las dianas celulares más trabajadas son las células madre hematopoyéticas. Otras dianas celulares con las que se ha trabajado son: linfocitos, células del epitelio respiratorio, hepatocitos, fibroblastos dérmicos y células musculares.

**1. Terapia génica en la fibrosis quística (FQ):** se ha observado un defecto en el gen que codifica para el canal de cloro conocido como *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR)*, que resulta en un transporte anormal de electrolitos en las glándulas exocrinas y conduce a una enfermedad crónica obstructiva de los pulmones, insuficiencia pancreática exocrina y aumento de la cantidad de electrolitos en el sudor. Utilizando como transgén el gen de **CFTR** y como células diana las células del epitelio del tracto respiratorio, se han realizado estudios utilizando liposomas y adenovirus como vectores, así como terapia con células madre.

Se debe establecer un gen artificial con gen **CFTR** sano que corrija el defecto causante de la FQ. Al gen **CFTR** se lo disimula con material graso (liposoma) para que no lo detecte el sistema inmune. Debe ser inhalado en forma de aerosol y al chocar contra la célula pulmonar, se disuelve en su membrana y lleve el trozo de ADN.

Las células ciliadas que recubren las vías aéreas son consideradas como el objetivo para la aplicación tópica mediante nebulización, aunque dichas células están también involucradas en los mecanismos de defensa pulmonares frente a partículas y patógenos inhalados. Un reto clave de la TG es el sistema de defensa del propio organismo: los plásmidos ADN o los virus provenientes de ingeniería genética pueden ser vistos como extraños por el huésped. Es fundamental minimizar cualquier respuesta inmune del huésped para permitir la administración repetida de la terapia génica. Un desafío ulterior es que el ADN atraviese la membrana celular, evada los mecanismos de defensa citoplasmáticos, y traspase la membrana nuclear.

La **figura 16.33** muestra la TG en la FQ:

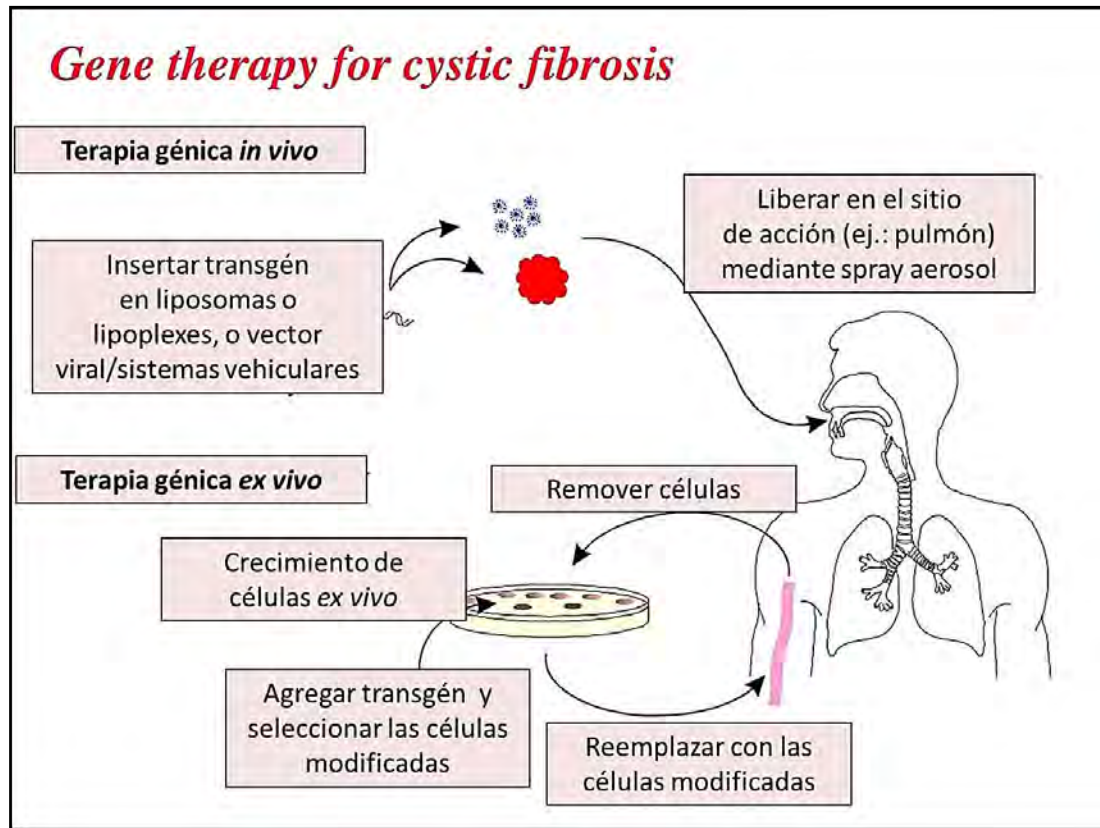


Fig. 16.33 TG en la FQ (slideserve.com).

Entre los vectores utilizados con más frecuencia se incluyen *virus modificados genéticamente* y *agentes no virales como los liposomas*. El éxito consiste en transfectar el epitelio de las vías aéreas con vectores virales.

- **Virus:** se han investigado como vectores candidatos para la terapia génica de la FQ incluyen **adenovirus, virus adenoasociados (VAA), virus Sendai y lentivirus**.

- **Abordajes no virales:** incluyen **liposomas catiónicos, nanopartículas de ADN empaquetado y ADN desnudo**. Tienen como objetivo aumentar la eficiencia de la transfección y preservar la funcionalidad del gen administrado a las células de las vías aéreas, aunque con una menor eficiencia que la que se consigue con los homólogos virales. Una ventaja de los vectores no virales es la posibilidad de repetir la administración.

Los *liposomas catiónicos* al combinarse con el ADN forman partículas de 100-500 nm de diámetro que pueden atravesar las membranas celulares y penetrar en las células. El complejo de ADN y liposomas es resistente a la degradación por nucleasas, lo que mejora de este modo las tasas de éxito de liberación del gen.

- **Plásmidos:** así como es importante el tipo de vector para administrar el gen a las células de interés, también son cruciales las características del ADN plasmídico utilizado en la terapia génica no viral para definir su potencial y el éxito final. En ensayos clínicos de terapia génica de la FQ utilizando un vector liposómico con ADN plasmídico, la aparición de una respuesta inflamatoria tras administrar la dosis se ha considerado que es probable. Los dinucleótidos CpG no metilados son abundantes en el ADN bacteriano y, por lo tanto, en la mayoría de los ADN plasmídicos. La reducción parcial del contenido de CpG de los plásmidos reduce parcialmente los efectos inflamatorios tras la administración de complejos de ADN y liposomas.

**Ensayos clínicos de terapia génica en la FQ:** desde principios de los años 90, se han realizado alrededor de 25 ensayos clínicos de fase 1. Dichos ensayos se han llevado a cabo para evaluar la seguridad y la viabilidad de los estudios moleculares o funcionales en la transferencia de genes y su expresión en el

huésped. La TG de la FQ ha seguido un camino largo y sinuoso desde el descubrimiento del gen CFTR hace ya más de dos décadas, y aún se debe demostrar su potencial clínico. Un programa activo que está evaluando la eficacia clínica de un agente para terapia génica que consiste en un vector optimizado de ADN plasmídico/liposoma.

## 2. Terapia génica en la neumonía:

La respuesta inflamatoria del huésped está determinada por la virulencia del microorganismo, la duración del estímulo y el equilibrio entre la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria.

El sistema inmune innato constituye la primera línea de defensa que impide la invasión y diseminación de los patógenos durante las primeras horas posteriores a la infección. En primer lugar, el huésped tiene que reconocer al patógeno e inducir su eliminación, bien sea mediante la lisis mediada por complemento o por fagocitosis. Estos procesos pueden verse afectados por los *polimorfismos de los genes implicados*, que pueden provocar susceptibilidad o resistencia frente a la infección. Existen evidencias de que muchos alelos se segregan en bloque formando haplotipos que representan una secuencia de nucleótidos más larga, que tiende a segregarse en bloque y dentro de la cual se localizan varios genes.

El denominado *patrón molecular asociado a microorganismos (PMAP)* actúa como dianas para la activación del sistema inmune innato. Se encuentran productos de la fisiología microbiana como lipopolisacáridos (LPS) (gramnegativos), ácido lipoteicoico y peptidoglucano (grampositivos), zymosan (levaduras), secuencias de ADN con dominios CpG no metilados, manosa o ARN bicatenario (virus).

Existen distintos tipos de proteínas capaces de reconocer PMAP: proteínas del sistema del complemento, como la lectina de unión a manosa (MBL), y los receptores de membrana, como los receptores tipo Toll (TLR) y CD14, expresados en la superficie de las células que primero entran en contacto con el patógeno: monocitos/macrófagos y células dendríticas.

Al unirse los PMAP a los receptores se inicia una cascada de señalización intracelular que conlleva una serie de procesos antimicrobianos defensivos.

**a. Factor 88 de diferenciación mieloide:** se une a nivel intracelular con una quinasa asociada al receptor de la interleuquina (IL)-1.

**b. Factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ):** juega un papel clave en el desarrollo de la respuesta inflamatoria aguda tras un estímulo infeccioso y, por tanto, sus niveles tienen relevancia potencial en la evolución clínica.

**c. Interleuquina 6:** marcador pronóstico de la sepsis, aunque su relación causal no está clara. El genotipo GG del polimorfismo IL-6-174 se ha asociado a una mejor supervivencia en pacientes con sepsis grave.

Se observó que una bacteria: la *Legionella pneumophila* es capaz de expresar dos proteínas: **Ank3** y **Lem3**, que modifican las proteínas del huésped para usarlas como materia prima y como son propias, el sistema inmune no las ataca. Se abren nuevas vías para la síntesis de antibióticos más efectivos y para la obtención de vacunas.

## 3. Terapia génica (TG) en cáncer de pulmón (CP):

La TG es un grupo de modalidades terapéuticas únicas proyectadas para introducir ácidos nucleicos en las células y reemplazar material genético defectuoso o perdido. Estas terapias han demostrado una clara evidencia de su eficacia terapéutica con una toxicidad extraordinariamente menor que la generada por los tratamientos tradicionales.

Se espera que durante la próxima década se aprueben y regulen diferentes TG para el tratamiento del cáncer. Queda mucho por aprender sobre la biología de la terapia génica viral en pacientes con cáncer. Actualmente, se están llevando a cabo numerosos estudios que permitirán desarrollar vectores más eficientes que generen una inmunidad antitumoral sistémica reforzada por la respuesta antiviral que genere el vector terapéutico.

### Sistemas para la introducción de material genético en las células:

La transferencia de genes terapéuticos en células eucariotas puede realizarse por métodos físicos o químicos (transferencia no viral), y biológicos (transferencia viral). La transferencia génica no viral se denomina *transfección* (infección de una célula con un ácido nucleico libre) y depende de los sistemas de transporte celulares para internalizar el ácido nucleico y expresar el gen terapéutico. Los métodos más empleados para la transfección son: electroporación, bombardeo de partículas y liposomas catiónicos.

En contraste, la transferencia génica viral depende de un virus para transferir el material genético en el interior celular, se denomina *transducción* y el gen terapéutico se denomina *transgén*.

Aunque los sistemas no virales para la transferencia de genes al interior celular tienen muchas ventajas, en ensayos clínicos se emplean más los sistemas virales por su tamaño, su cápside proteica que protege al gen terapéutico de la degradación enzimática, y sus mecanismos de internalización eficientes.

Los virus más utilizados en TG incluyen miembros de las familias retroviridae (gammaretrovirus y lentivirus), adenoviridae, y herpesviridae (HSV), y parvoviridae (virus adenoasociados). Los adenovirus son muy eficientes para la transferencia génica *in vivo*. Se han identificado 51 serotipos que infectan humanos, pero los más utilizados en TG son el Ad5 y el Ad2, cuya internalización en la célula diana ocurre por la unión de alta afinidad entre la fibra Knob y el receptor coxsackie/adenovirus.

Los factores genéticos que subyacen al desarrollo del CP son importantes para dilucidar su etiología. Este conocimiento genético es un requisito previo para desarrollar y mejorar futuras estrategias clínicas. Los loci descubiertos atestiguan el progreso realizado en este campo durante la última década.

La transformación maligna es un proceso mediante el cual una célula adquiere nuevas características que le permiten proliferar sin control e invadir localmente y a distancia.

La **figura 16.34** muestra las estrategias de TG en cáncer.

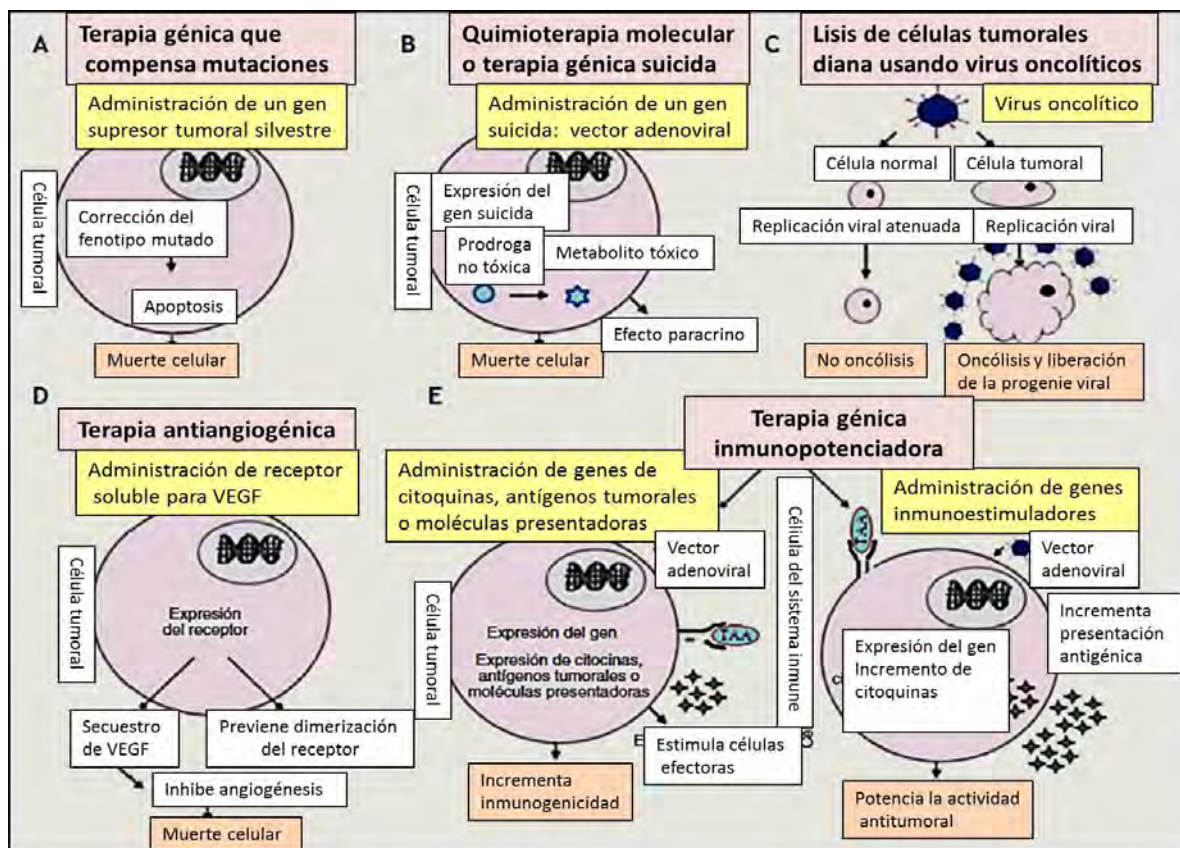


Fig. 16.34 Estrategias TG en cáncer (Elsevier).



Las líneas de investigación, tanto preclínicas como clínicas dentro de la TG, pueden ser agrupadas en varias estrategias:

**A. Destrucción de las células neoplásicas:**

**a. Terapia por compensación de mutaciones:**

La mayoría de mutaciones que conducen al desarrollo tumoral afectan a protooncogenes, genes supresores tumorales y genes reparadores del ADN, y teniendo en cuenta que estas mutaciones son comunes a muchos tumores, el restablecimiento de su función normal puede ser diana de una terapia génica contra el cáncer.

El gen **p53**, se encuentra mutado en más del 50% de tumores, y su expresión normal puede restablecerse mediante un adenovirus que codifique la copia silvestre del mismo (**Ad-p53**). Un ensayo preclínico en cáncer de pulmón demuestra que Ad-p53 induce la regresión tumoral con una toxicidad aceptable cuando se usa solo o en combinación con radioterapia y/o quimioterapia. El Ad-p53 ejerce un efecto antitumoral sinérgico al administrarse combinado con los tratamientos tradicionales de quimio/radioterapia o con nuevos medicamentos antitumorales.

**b. Terapia génica suicida:** infección del tumor con un virus de replicación selectiva que codifique una enzima capaz de activar un profármaco en el tumor. La terapia génica suicida incrementa la susceptibilidad del tumor a la quimioterapia mediante la expresión de un gen suicida que codifica una enzima capaz de catalizar la conversión de un profármaco no tóxico en un metabolito tóxico potente y de corta duración con capacidad para difundir desde la célula tumoral en la que se produce y eliminar las células tumorales que la rodean tras la administración del profármaco, sin entrar en la circulación sistémica ni causar efectos secundarios.

Los sistemas suicidas (enzima/profármaco) más utilizados son: el gen de la timidina-quinasa del virus *Herpes simplex* (HSV-*tk*) (gen suicida), y como profármaco, el ganciclovir (GCV), cuyo producto metabólico tóxico es el deoxitimidina trifosfato, un análogo de la purina que inhibe la ADN polimerasa e induce apoptosis como resultado del arresto del ciclo celular, y el gen de la citosina desaminasa (CD) de *Escherichia coli* (gen suicida), y 5-florocitocina (5-FC) (profármaco), cuyo metabolito tóxico es el 5-florouracilo. Se han desarrollado nuevos sistemas suicidas como el basado en el gen del citocromo P450 (gen suicida) y ciclofosfamida o isofosfamida como profármacos cuya actividad antitumoral se potencializa con la transferencia del gen del citocromo P450.

**c. Terapia oncolítica:** infección de las células neoplásicas con un virus lítico:

Los adenovirus son seguros, fáciles de manipular genéticamente y poseen ciclo de vida lítico, por lo cual, se han desarrollado variantes virales incapaces de replicarse en células normales pero capaces de infectar y lisar efectivamente células neoplásicas. Una vez infectada, el virus lítico se replica en su interior hasta que la lisa para liberar nuevas partículas virales que infectan las células tumorales vecinas, perpetuando los ciclos de infección, replicación y lisis mientras existan células neoplásicas que soporten la infección. Con el fin de dirigir su actividad oncolítica, se desarrollaron los adenovirus de replicación selectiva, mediante la depleción de funciones virales no necesarias en células neoplásicas la substitución de promotores virales por promotores selectivos del tumor como la alfa-fetoproteína, el antígeno prostático específico, la kallikreína, la mucina 1 y la osteocalcina.

El primer virus de replicación selectiva utilizado en ensayos clínicos aleatorios fue el **ONYX-015**, que permite la replicación y lisis de células neoplásicas deficientes en **p53**.

**B. Estimulación del sistema inmune:** se potencian los mecanismos inmunológicos o se modifican las células cancerígenas para hacerlas más susceptibles a su destrucción.

Dado que las células tumorales son poco inmunogénicas, y debido a que durante su desarrollo el cáncer no causa inflamación ni daño tisular, no se activa una respuesta inmune efectiva que controle su crecimiento. La terapia génica inmunopotenciadora se ha desarrollado con base en la inducción de una inmunización activa que module los componentes celulares del sistema inmune e incremente su capacidad para reconocer y rechazar los antígenos tumorales. Esta estrategia sólo es posible en tumores que expresen antígenos tumorales específicos.

Numerosos ensayos clínicos se han centrado en la introducción de genes de citocinas estimuladoras como interleuquina (IL-2, IL-12) o interferón. Las múltiples alteraciones que pueden estar presentes en un tumor dificultan la elección de un blanco molecular único para el tratamiento del cáncer. La posibilidad de transferir varios genes para estimular diferentes componentes de la inmunidad. Adicionalmente, células del sistema inmune pueden modificarse para optimizar los protocolos de inmunopotenciación. Las más utilizadas son: presentadoras de antígeno y linfocitos infiltrantes de tumor: NK o **LT citotóxicos** específicos para antígenos tumorales.

**C. Protección de las células normales de los efectos de la quimioterapia o radioterapia.**

**D. Incremento de la cantidad y citotoxicidad específica de los linfocitos** que reaccionan con las células neoplásicas.

**E. Terapia de antiangiogénesis:** se inhibe la proliferación de células neoplásicas al cortar el suministro de metabolitos. La angiogénesis es la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes como consecuencia del desbalance en la concentración de factores anti y proangiogénesis por parte de células endoteliales, monocitos, leiomiocitos y plaquetas. La angiogénesis es fundamental para la vascularización y el desarrollo del microambiente favorable que garantiza la supervivencia y progresión tumoral, y el desarrollo de metástasis. Su inducción requiere factores de crecimiento (factor de crecimiento endotelial vascular, factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento epidérmico, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos, factor de crecimiento derivado de plaquetas), citoquinas, (IL-1, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) proteínas de la matriz extracelular (colágeno, endostatina, e integrinas) y enzimas proteolíticas (catepsina, activador del plasminógeno tipo uroquinasa, y gelatinasas A y B), cuya expresión desequilibrada favorece la formación de vasos sanguíneos que irrigan el tumor.

Numerosos ensayos clínicos han demostrado que la *endostatina* es el inhibidor endógeno de la angiogénesis con mayor espectro antitumoral y menor toxicidad, por lo cual se aprobó su uso para el tratamiento del cáncer. Sin embargo, no ha tenido mucha aplicación clínica por la dificultad para producirla a gran escala y por su inestabilidad *in vitro*. Se han desarrollado metodologías que permiten producir y purificar la endostatina humana recombinante mediante la infección de células Ad293 con el vector adenoviral Ad-rhEndo. Esta proteína es más efectiva y estable que la obtenida a partir de levaduras, y su administración no genera resistencia en modelos animales ni en humanos. Diferentes vectores que portan el gen de la endostatina han demostrado actividad antitumoral: el **vector E10A** incrementó el efecto inhibitor del crecimiento tumoral del cisplatino en xenoinjertos y exhibió un excelente perfil de seguridad dado que cuando se evaluó su toxicidad, producción viral y respuesta antitumoral, se encontró que la inyección intratumoral de partículas virales en pacientes con tumores sólidos ejerce un efecto antitumoral moderado y es bien tolerado.

También se han ensayado adenovirus recombinantes deficientes de replicación, que codifican las formas secretadas de endostatina: el **rAd**, que codifica la endostatina murina, inhibe la formación de vasos sanguíneos, la migración y proliferación de células endoteliales, e induce apoptosis en células del endotelio vascular *in vitro* e *in vivo*; y el **Ad-rhE** que codifica la endostatina humana, genera una alta expresión de endostatina *in vivo*.

**Limitaciones que complican la TG antitumoral:**

- a. No se puede identificar un único gen que funcione en la terapia antitumoral.
- b. Falta de selectividad hacia el tumor.
- c. Corta duración de la expresión del gen terapéutico.
- d. Dificultad para transfectar toda la masa tumoral.
- e. Fuerte respuesta inmune antiviral generada en el huésped.

Se han diseñado vectores capaces de garantizar la llegada del virus al tumor, la activación de la respuesta inmune antitumoral y la infección selectiva de las células neoplásicas.

Los **adenovirus** dependientes de virus auxiliar (*gutless*) poseen depleciones del genoma, por lo que expresan pocas proteínas virales y no inducen una respuesta inmune vigorosa *in vivo*. La vía de administración juega un papel importante en la respuesta al tratamiento con adenovirus recombinantes. La inyección intratumoral del interferón (mediante un adenovirus) induce mayor inmunidad antitumoral y genera menor toxicidad que la inyección intravenosa del mismo vector.

Para evitar la dificultad de la selectividad hacia el tumor, se diseñaron vectores con los genes terapéuticos bajo el control de promotores específicos de células neoplásicas como hTERT, PMSA o survivina, o con motivos que permiten visualizar el virus (mRFP1) y que lo dirigen a la célula diana (polilisina), donde ejerce el efecto terapéutico (HSV-1/TK). Ciertas proteínas p53 mutantes sin sentido adquieren funciones oncogénicas e impulsan la tumorigénesis.

Además de los genes codificadores, algunos *microARN no codificantes* (**miARN**) están implicados en la mediación de fenotipos de cáncer mutantes impulsados por **p53**. Los microARN (**miARN**) son una clase de pequeños ARN no codificantes que regulan la expresión génica después de la transcripción. Se registraron **miRNAs** en células mutantes p53 portadoras de CP de células no pequeñas (NSCLC). Los miARN se validaron en el pulmón de pacientes con adenocarcinoma con mutaciones de p53 y, posteriormente, identificamos firmas de miARN específicas que están asociadas con metástasis a ganglios linfáticos, asociados a una pobre supervivencia.

Se implementaron *biomarcadores* que ayudan en el diagnóstico, el pronóstico y la predicción de la respuesta al tratamiento. La biopsia líquida ofrece la oportunidad de obtener dichos biomarcadores de una manera mínimamente invasiva al recuperar material derivado del tumor de los fluidos corporales del paciente. Se sabe que la abundancia de miARN circulantes está alterada en la enfermedad. Se encuentra que los miARN están desregulados en la iniciación y progresión del CP.

#### **Terapia génica neoadyuvante para el tratamiento tradicional del cáncer:**

La terapia génica en combinación con los tratamientos tradicionales mejora la respuesta clínica de los pacientes. La terapia génica suicida es un claro ejemplo de tratamiento neoadyuvante para mejorar la eficacia del tratamiento quimioterapéutico.

#### **Perfimoлекуlar y morfológico del CP:**

El diagnóstico patológico del cáncer de pulmón se ha basado en gran medida en las características morfológicas observadas en el microscopio. Las innovaciones recientes en *tecnología molecular y genética* nos permiten comparar clasificaciones histológicas convencionales, estado de expresión de proteínas y anomalías genéticas. La introducción del proyecto Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) junto con el uso generalizado del secuenciador de próxima generación (NGS) han facilitado el acceso a enormes datos sobre los perfiles moleculares del cáncer de pulmón. Se han registrado anomalías genéticas y epigenéticas en el carcinoma de células no pequeñas (adenocarcinoma y carcinoma de células escamosas), tumor neuroendocrino (carcinoides, carcinoma de células pequeñas y carcinoma neuroendocrino de células grandes) y carcinoma de subtipos histológicos raros.

#### **Anormalidades moleculares:**

**a. Adenocarcinoma pulmonar: Histopatología:** acinar (33.5%), sólido (25.2%), micropapilar (14.3%), papilar (9.1%), lepidico (5.2%), mucinoso invasivo (3.9%), coloidal (0.4%).

**Mutaciones genéticas:** TP53 (46%), KRAS (33%), KEAP1 (17%), P53 (46%), KRAS (33%), KEAP1 (17%), STK11 (17%),

EGFR (14%), NF1 (11%), BRAF (10%), SETD2 (9%), RBM10 (8%), MGA (8%), MET (7%), ARID1A (7%), PIK3CA (7%), MARCA4 (6%), RB1 (4%), CDKN2A (4%), U2AF1 (3%), RIT1 (2%).

#### **b. Carcinoma de células escamosas (SQC):**

**Histopatología:** Tipos queratinizantes, no queratinizantes y basaloides.

**Mutaciones genéticas:** TP53, CDKN2A, PTEN, PIK3CA, KEAP1, MLL2, HLA-A, NFE2L2, NOTCH1, RB1, PDYN.

#### **c. Tumor neuroendocrino (NET)**

Histopatología: Carcinoide típico (TC), carcinoide atípico (AC), carcinoma de células pequeñas (SCC), carcinoma neuroendocrino de células grandes (LCNEC).

Mutaciones genéticas:

*EGFR* (6%, TC; 12%, AC), *ERBB2* (12%, TC y AC), *RET* (6%, TC y AC), *MET* (12%, AC), *KIT* (12%, AC), *KRAS* (6%, AC), *KDR* (6%, AC), *FGFR1* (6%, AC).

d. De células pequeñas (85%). Carcinoma de células escamosas (30%) (SqCC).

Gen	Hallazgos clínicos	Nota
<b>ERBB</b>	ERBB mutaciones familiares en el 21,6% de SqCC, diferencia de supervivencia global no estadísticamente significativa a favor de afatinib frente a erlotinib (ensayo LUX-Lung 8)	Dificultades para discernir mutaciones mixtas de pasajeros de conductores reales
<b>FGFR1</b>	Amplificación en 20% de SqCC, sin correlación entre la amplificación y el aumento de la expresión de proteínas, mejor pronóstico independiente del tratamiento, ningún beneficio de supervivencia en pacientes con SqCC avanzado no seleccionado (ensayo LUME-Lung 1) al agregar el inhibidor de FGFR nintedanib a docetaxel en terapia de segunda línea	Papel pendiente en grandes estudios internacionales en curso
<b>PI3K</b>	Mutaciones de sentido erróneo y amplificaciones, en ~ 20% de SqCC avanzado, frecuentemente asociado con pérdida de PTEN, peor pronóstico, buparlisib mostró respuestas pobres a la enfermedad con solo 20% de SLP a las 12 semanas entre pacientes con CPCNP con mutaciones activadoras de <i>PIK3CA</i>	Parece no ser una mutación del conductor

#### Avances:

a. Inmunoterapia.

b. Tratamiento de mutaciones conductoras dirigibles (hasta ahora solo ha beneficiado a los adenocarcinomas).

Ensayos prometedores como Lung-MAP permitirán una mejor comprensión de la relevancia clínica de las sospechas de mutaciones conductoras.

Una enfermedad puede involucrar miles de genes en múltiples tipos de células en diferentes partes del cuerpo. En general, las herramientas para el diagnóstico clínico no permiten la evaluación de tales cambios a gran escala. Por lo tanto, existe una gran brecha entre la complejidad molecular y gran parte de la investigación traslacional y la práctica clínica.

La **medicina genómica** está emergiendo como una posible solución para cerrar esta brecha. Fundamental para este concepto es el uso de análisis de todo el genoma para unir con precisión las alteraciones moleculares de un paciente individual con un fármaco dirigido a esas alteraciones.

En cáncer, la atención se ha centrado principalmente en las *alteraciones genéticas somáticas*. Sin embargo, el desarrollo de análisis cada vez más sofisticados de diferentes capas moleculares ha generado interés en otras formas de análisis ómicos, como los *análisis del transcriptoma, el epigenoma o el metabolo*.

Estos desarrollos prometedores han llevado a varios esfuerzos destinados a implementar la medicina genómica en la práctica clínica para la detección temprana de enfermedades o tratamientos adaptados a nivel molecular.

## Referencias

- Abboud RT, Nelson TN, Jung B, Mattman A. Alpha(1)-antitrypsin deficiency: a clinical-genetic overview. *Appl Clin Genet* 4:55-65, 2011.
- Alba R et al. Gutless adenovirus: last-generation adenovirus for gene therapy. *Gene Ther* 12:S18-S27, 2005.
- Alonso MJ et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet* 71 (Pt 2):194-201, 2007.
- Antonarakis SE et al; Nomenclature Working Group. Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations. *Hum Mutat* 11:1-3, 1998.
- Berg JS et al. Next generation massively parallel sequencing of targeted exomes to identify genetic mutations in primary ciliary dyskinesia: implications for application to clinical testing. *Genet Med* 13:218-29, 2011.
- Burotto M et al. La ruta MAPK a través de diferentes neoplasias malignas: una nueva perspectiva. *Cancer* 120:3446-3456, 2014.
- Cáceres DD et al. Association between p53 codon 72 genetic polymorphism and tobacco use and lung cancer risk. *Lung* 187 (2): 110-5, 2009.
- Chapman KR et al. Alpha 1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 13:419-432, 2018.
- Chaterji S, Ahn EH y Kim DH. Ingeniería genómica CRISPR para la investigación de células madre pluripotentes humanas. *Diagnostics* 7:4445-4469, 2017.
- Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet* 16:45-56, 2015.
- Cutting GR. Modifying genes in Mendelian disorders: the example of cystic fibrosis. *Ann N Y Acad Sci* 214:57-69, 2010.
- Dai W et al. Terapia contra el cáncer con un sistema de expresión génica activadora de telomerasa asistida por CRISPR. *Oncogen* 38(21):4110-4124, 2019.
- Datta A et al. La secuenciación de ARN pequeño de todo el genoma identifica microARN desregulados en el carcinoma de pulmón de células no pequeñas que alberga el mutante de ganancia de función p53. *Genes (Basilea)* 10(11), 2019.
- Delbridge AR et al. El papel de la maquinaria apoptótica en la supresión tumoral. *Cold Spring Harb. Perspectiva Biol* 4, 2012.
- Erranz B y col. Predisposición genética y síndrome de distrés respiratorio agudo pediátrico: nuevas herramientas de estudio genético. *Rev Chil Pediatr* 86(2):73-79, 2015.
- Faily M, et al. DNAI1 mutations explain only 2% of primary ciliary dyskinesia. *Respiration* 76 (2): 198-204, 2008.
- Friedlaender A et al. Next Generation Sequencing and Genetic Alterations in Squamous Cell Lung Carcinoma: Where Are We Today? *Front Oncol* 9:166, 2019.
- Fingerlin TE, Murphy E, Zhang W, et al. Genome-wide association study identifies multiple susceptibility loci for pulmonary fibrosis. *Nat Genet* 45: 613-20, 2013.
- Giacca M, Zacchigna S. Virus-mediated gene delivery for human gene therapy. *J Control Release* 161:377-388, 2012.
- Giacca S, Zacchigna. Virus-mediated gene delivery for human gene therapy. *J Control Release* 161:377-388, 2012.
- Gupta A, Zheng SL. Genetic disorders of surfactant protein dysfunction: when to consider and how to investigate. *Arch Dis Child* 102:84-90, 2016.
- Hamvas A, Cole FS, Noguee LM. Genetic disorders of surfactant proteins. *Neonatology* 91:311-7, 2007.
- Hamvas A. Inherited surfactant protein-B deficiency and surfactant protein-C associated disease: Clinical features and evaluation. *Sem Perinatol* 30:316-26, 2006.

- Kashima J et al. Molecular and Morphological Profiling of Lung Cancer: A Foundation for “Next-Generation” Pathologists and Oncologists. *Cancers (Basel)* 11(5):599, 2019.
- Kaufmann JK, Nettelbeck DM. Virus chimeras for gene therapy, vaccination, and oncolysis: adenoviruses and beyond. *Trends Mol Med* 18:365-376, 2012.
- Kaufmann JK, Nettelbeck DM. Virus chimeras for gene therapy, vaccination, and oncolysis: adenoviruses and beyond. *Trends Mol Med* 18:365-376, 2012.
- Kim RH et al. The role of molecular genetic analysis in the diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *Ann Am Thorac Soc* 11:351-9, 2013.
- Liang Z et al. Bioactivity and stability analysis of endostatin purified from fermentation supernatant of 293 cells transfected with Ad/rhEndo. *Protein Expr* 56: 205-211, 2007.
- Lim SH, Legere EA, Snider J, Stajlar I. Recent Progress in CFTR Interactome Mapping and Its Importance for Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol* 8:997, 2018.
- Maatta AM et al. Non-small cell lung cancer as a target disease for herpes simplex type 1 thymidine kinase-ganciclovir gene therapy. *Int J Oncol* 24:943-949, 2004.
- Martiniano SL, Sagel SD y Zemanick ET. Fibrosis quística: un sistema modelo para la medicina de precisión. *Curr. Opin. Pediatr* 28:312-317, 2016.
- Mathai SK, Newton CA, Schwartz DA, Garcia CK. Pulmonary fibrosis in the era of stratified medicine. *Thorax* 71:1154-1160, 2016.
- Moffi FM. Genes in asthma: new genes and new ways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 8: 411-7, 2008.
- Müller S et al. MicroARN circulantes como biomarcadores potenciales para el cáncer de pulmón. *Cancer Res* 215:299-318, 2020.
- Naeli P et al. The role of microRNAs in Lung Cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Curr Mol Med*, 2019, doi: 10.2174/1566524019666191001113511.
- Narumi K et al. Administration route-dependent induction of antitumor immunity by interferon-alpha gene transfer. *Cancer Sci* 101: 1686-1694, 2010.
- Plönes T et al. Patología molecular y medicina personalizada: el comienzo de una nueva era en el diagnóstico complementario: consideraciones prácticas sobre el diagnóstico complementario para cáncer de pulmón de células no pequeñas. *J Pers Med* 6:3, 2016.
- Pockley AG et al. Terapéutica basada en células NK para el cáncer de pulmón. Opinión de expertos *Biol Ther*:1-11, 2019.
- Roth JA. Adenovirus p53 gene therapy. *Expert Opin Biol Ther* 6:55-61, 2006.
- Sadeghnejad A et al. IL 13 gene polymorphisms modify the effect of exposure to tobacco smoke on persistent wheeze and asthma in childhood, a longitudinal study. *Respir Res* 9: 2, 2008.
- Schmidt BZ et al. Moduladores del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística en fibrosis quística: perspectivas actuales. *Clin Pharmacol* 8:127-140, 2016.
- Seibold MA et al. A common MUC5B promoter polymorphism and pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 364:1503-12, 2011.
- Sharma A et al. Adenoviral vector-based strategies for cancer therapy. *Curr Drug Ther* 4:117-138, 2009
- Sun W et al. Advances in the techniques and methodologies of cancer gene therapy. *Discov Med* 27(146):45-55, 2019.
- Sviatchenko VA et L. Oncolytic adenoviruses in anti-cancer therapy: current status and perspectives. *Mol Biol (Mosk)* 46:556-569, 2012.
- Swisher SG, Roth JA. p53 Gene therapy for lung cancer. *Curr Oncol Rep* 4: 334-340, 2002.
- Takahashi R et al. Desarrollo de enfoques terapéuticos basados en miRNA para pacientes con cáncer. *Cancer Sci* 110: 1140-1147, 2019.
- Thouvenin G et al. Characteristics of disorders associated with genetic mutations of surfactant protein C. *Arch Dis Child* 95:449-54, 2010.

- Villar J: What is the acute respiratory distress syndrome? *Respir Care* 56:1539-45, 2011.
- Wenqi J. Phase I Trial of Intratumoral Injection of an Adenovirus Encoding Human Endostatin for Advanced Solid Tumors. *Clinical Trials Feeds.org*. 2013.
- Wert SE, Whitsett JA, Nogee LM. Genetic disorders of surfactant dysfunction. *Pediat Develop Pathol* 12:253-74, 2009.
- Wessels MW, et al. Candidate gene analysis in three families with acilia syndrome. *Am J Med Genet A* 146A(13):1765-7, 2008.
- Wiesch DG, Meyers DA. Strategies for analyzing genotype-phenotype relationships in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 105:S482-6, 2000.
- Zhang X, et al. Genetic polymorphisms in cell cycle regulatory genes MDM2 and TP53 are associated with susceptibility to lung cancer. *Hum Mutat* 27(1):110, 2006.
- Zhang H et al. Traduciendo la medicina genómica a la clínica: desafíos y oportunidades. *Genome Med* 11:9, 2019.

EPIGENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

La **Epigenética** (del griego *epi*: sobre; *genética*) se refiere a ciertos cambios en el material genético, que no afectan la secuencia de los genes, y que pueden ser originados por señales externas. El término **epigenética** fue acuñado por Conrad Waddington (1942) al analizar las interacciones entre genes y ambiente.

Los **factores epigenéticos**, *determinados por el ambiente celular y no por la herencia*, que regulan procesos modificadores de la actividad del ADN, sin alterar la secuencia de nucleótidos: carcinógenos, ejercicio, estrés, dieta, tabaco, infecciones, inflamación (Fig. 17.1).

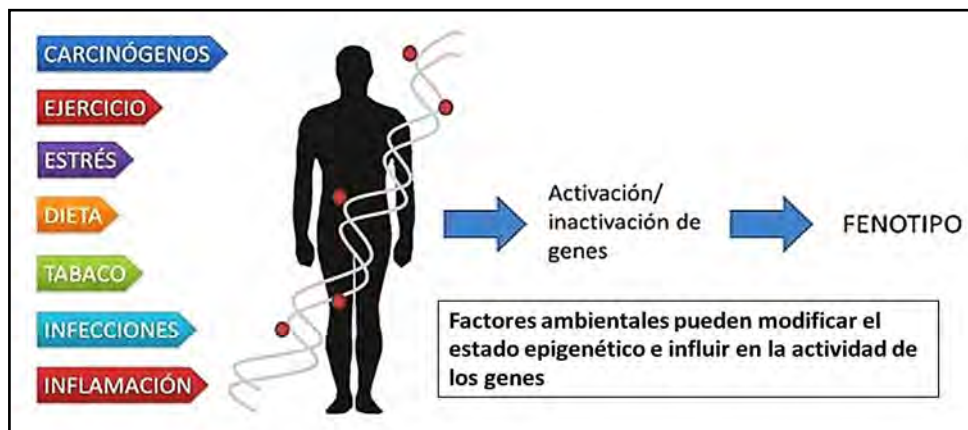


Fig. 17.1 Factores epigenéticos (FEMEXER).

**Epigenoma:** está constituido por *señales químicas que regulan la actividad de los genes*. Se creía que los genes eran inamovibles pero la **figura del epigenoma** cambia esta creencia.

Los genes pueden estar desregulados cambiando su *activación o inactivación*. El gen está **encendido o apagado** y esto se produce debido a los grupos químicos que se añaden al gen para activarlo o apagarlo. La epigenética es capaz de explicar que personas que tiene el mismo ADN, como los gemelos, tengan enfermedades distintas. *¿Por qué? Porque hay un solo genoma y muchos epigenomas.*

Las moléculas en las regiones del **genoma** denominadas **codificantes** determinan la naturaleza química de las proteínas que son codificadas. En las regiones del genoma denominadas **reguladoras** el orden de las bases nitrogenadas define con precisión la maquinaria celular que va a reconocer y procesar esta información. Para ser funcionales las moléculas de ADN deben someterse al **proceso de transcripción** por el que son copiadas físicamente a otra molécula con una naturaleza química similar, el ácido ribonucleico (ARN).

En la estructura molecular interna de los cromosomas se distinguen:

- **Genes codificadores de proteínas:** únicos depósitos de la herencia.
- **Genes no codificadores:** cumplen una función destacada. Se forman cadenas activas de **ARN**, que alteran el comportamiento de los genes codificadores.



**Herencia epigenética:** resulta de la transmisión de las secuencias de información a través de los procesos de meiosis y mitosis. La información epigenética modula la expresión de los genes sin alterar la secuencia de ADN (Fig. 17.2).

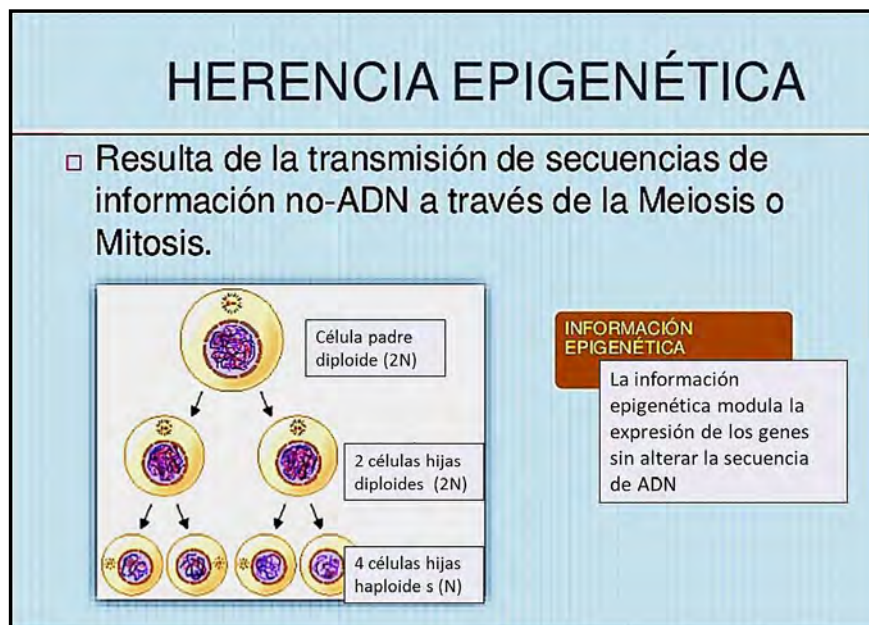


Fig. 17.2 Herencia epigenética (slideshare).

**Información epigenética:** las modificaciones epigenéticas pueden ser heredadas, influyen en la expresión génica, cambian la arquitectura de la cromatina y pueden reclutar otras proteínas que reconozcan alteraciones específicas según el “código de las histonas”. Las histonas se modifican mediante mecanismos de *acetilación*, *metilación* y *fosforilación*. Las colas de las histonas catalizan mecanismos químicos que amplifican la expresión de genes vecinos (Fig. 17.3).

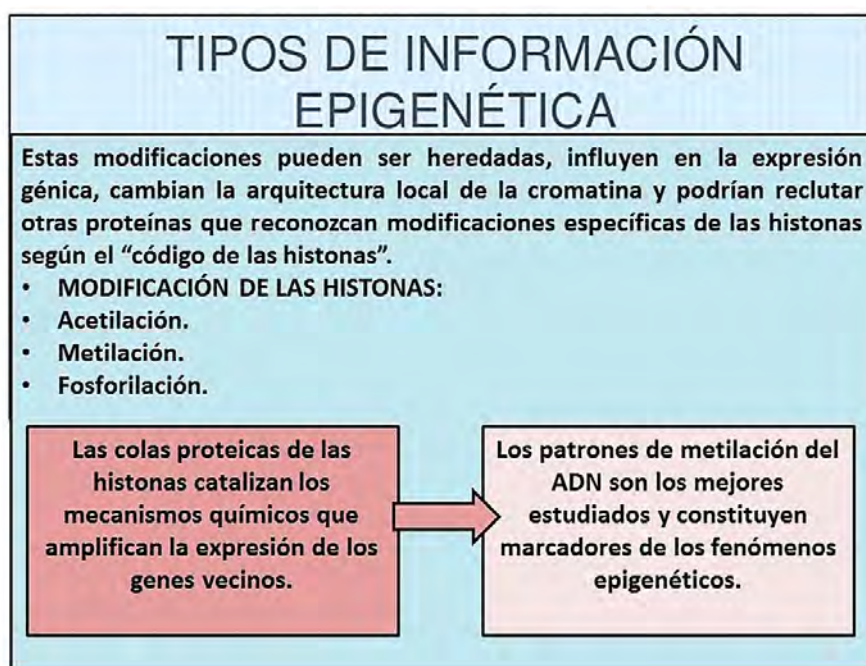


Fig. 17.3 Información epigenética (slideshare).

**Metilación de la citosina del ADN:** es una modificación del ADN en la que un grupo metilo es transferido desde S-adenosilmetionina a una posición C-5 de citosina por la ADN-5 metiltransferasa (Fig. 17.4).

La metilación del ADN ocurre en los dinucleótidos CpG, con regulación de la expresión del gen.

SAM: S adenosilmetionina.

SAH: S adenosil homocisteína.

DNMT: ADN metiltransferasa.

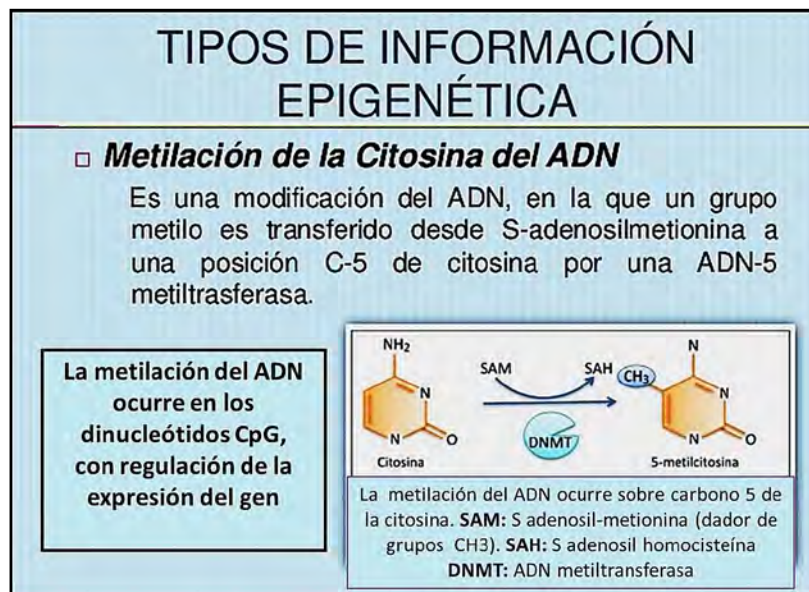


Fig. 17.4 Información epigenética (slideshare).

**Impronta genómica:** proceso biológico por el que un gen o dominio genómico se halla *marcado bioquímicamente indicando su origen parenteral* (paterno o materno).

La metilación del ADN genera uniones covalentes y no-covalentes: interacciones proteína-ADN, ADN-ARN de localización genómica nuclear.

La **figura 17.5** muestra la marcación génica paterna, materna y con mutación.

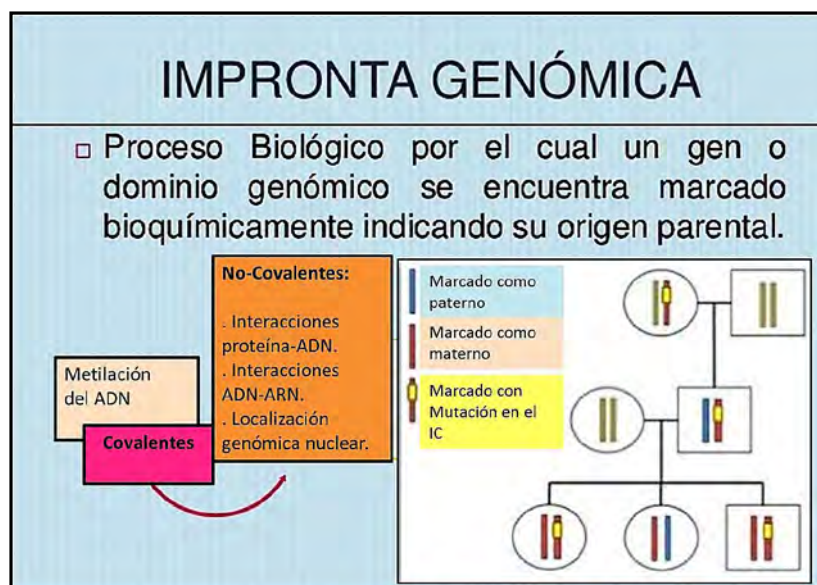


Fig. 17.5 Impronta genómica (slideshare).

**Imprinting:** se refiere a los genes que *pueden modificar su funcionamiento sin necesidad de un cambio en la secuencia de ADN*. El cambio se manifiesta en los *genes imprintados* y está ligado a su origen parental. Existe un mecanismo celular que *marca o deja impronta* sobre los *genes imprintables*. El *gen imprintado* se manifiesta de una manera cuando su origen es paterno y de otra cuando es materno.

**Mecanismos epigenéticos:**

1. *Modificaciones postraduccionales de las histonas mediante acetilación, metilación y fosforilación.*
2. *Metilación del ADN.*

**A. Metilación del ADN:** es la principal modificación epigenética del genoma. En los seres humanos el ADN se metila en las *citosinas*, y más específicamente, en citosinas que estén unidas a guaninas a través de un enlace fosfato, es decir, en dinucleótidos **citocina-fosfato-guanina o CpG**. La adición del grupo metilo a la citosina da lugar al nucleótido 5-metil-citosina, reacción que es catalizada por un grupo de enzimas conocidas como *ADN metiltransferasas (DNMT)*.

La mayor parte del genoma no contiene el dinucleótido **CpG**; éste se concentra en las denominadas **islas CpG**, situadas en las regiones reguladoras de los genes, posicionadas en el extremo 5' de los genes.

La *metilación del ADN* involucra la transferencia del grupo metilo de la S-adenosil-L-metionina al carbono 5 de la citosina. Se han identificado tres enzimas diferentes que llevan a cabo esta reacción: las DNMT de mantenimiento (**DNMT1**) y las metilasas *de novo* (**DNMT3A y DNMT3B**) (Fig. 17.6).

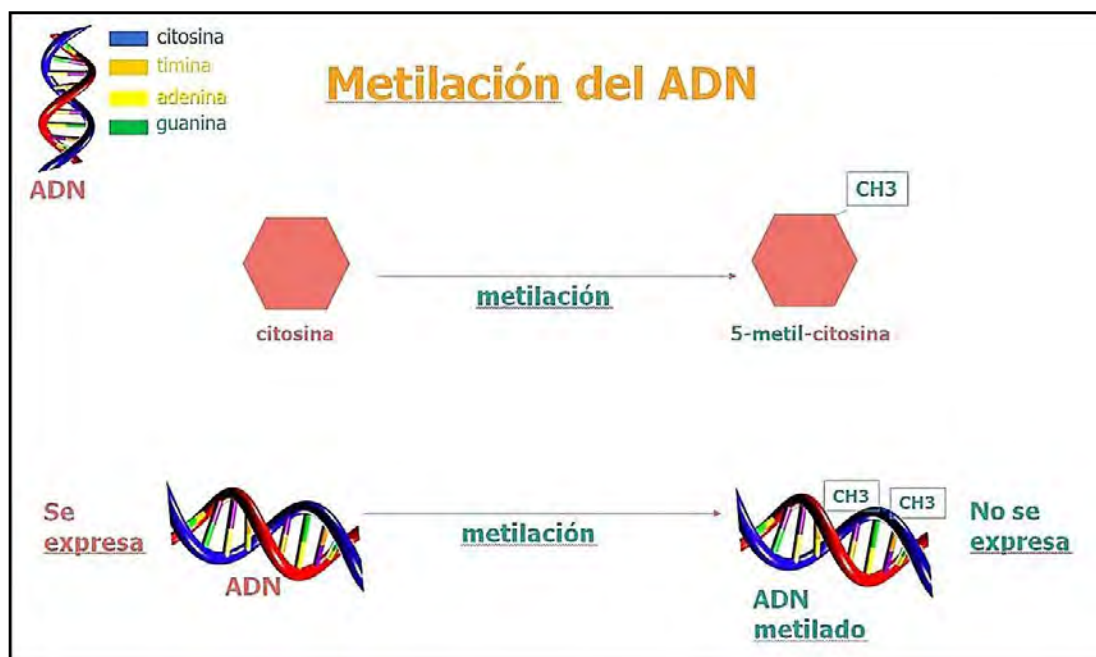


Fig. 17.6 Metilación del ADN (guiametabolica).

- **Hipermetilación:** se asocia con el *silenciamiento de los genes*. Se produce en genes individuales y en las **islas CpG** de los genes constitutivos y en los genes supresores tumorales. Una forma de controlar el grado de metilación es por medio de efectos ambientales. Se ha visto que la metionina, la colina, el ácido fólico y las piridoxinas provenientes de la dieta, tienen como función el agregado de grupos metilos.

En el proceso de hipermetilación los genes reguladores del ciclo celular que reparan el ADN, generan una mayor frecuencia de tumores. Cuando una secuencia **CpG** adquiere metilación, dicha *modificación se hace estable y es heredada como patrón*.

- **Hipometilación:** conduce a una inestabilidad genómica e incrementa los eventos de recombinación mitótica. La hipometilación se relaciona con la sobreexpresión de ciertas proteínas en los procesos de invasión y metástasis. Se asocia a procesos neoplásicos.

**Metilación del ADN y código de histonas**

a. **Mecanismos epigenéticos:** afectados por anomalías del desarrollo, químicos ambientales, drogas, envejecimiento, dieta.

b. **Metilación del ADN:** el grupo metilo activa o reprime genes.

c. **Modificación de las colas de histonas:** la unión de las colas de histonas a los factores epigenéticos altera la capacidad de activación de los genes (Fig. 17.7).

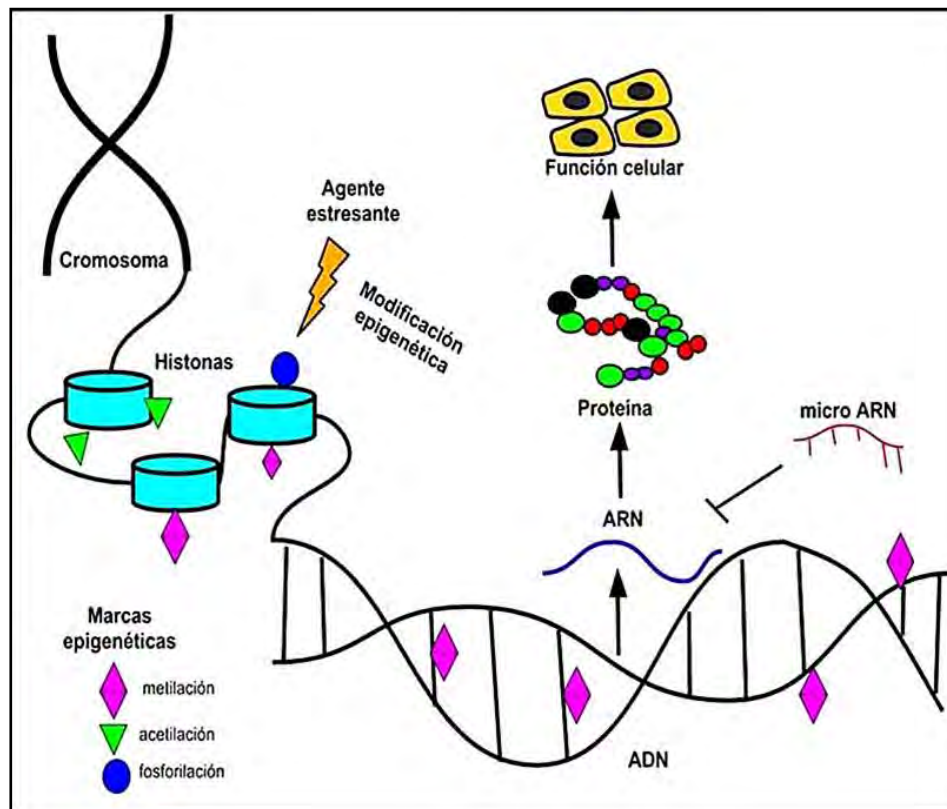


Fig. 17.7 Código de las histonas y modificaciones epigenéticas (UNAM).

**B. Modificación postraduccional de las histonas:** la cromatina está formada por una unidad básica: el nucleosoma, conformado por histonas (H2A, H2B, H3 y H4) unidas a proteínas no histónicas. El ADN se enrolla en el nucleosoma.

Las histonas octaméricas que forman el centro de esta unidad están compuestas por un dominio globular y un dominio N terminal, flexible, conocido como cola de histonas, que protruyen fuera del nucleosoma. Ambos dominios alteran la naturaleza del nucleosoma que abre o cierra a la cromatina para realizar la transcripción.

Las diferentes combinaciones de modificaciones pueden leerse como un código, que se conoce como el código de histonas. Estas modificaciones son reguladas por diferentes enzimas que añaden grupos químicos a las histonas (marcadores) o eliminan grupos químicos (borradores). Se han encontrado al menos 8 tipos de modificaciones postraduccionales en las histonas. Las colas de las histonas pueden sufrir acetilación, metilación, fosforilación, poli-ADP, ribosilación, ubiquitinación y glucosilación.

Las modificaciones de las histonas funcionan mediante dos mecanismos básicos:

**Metilación de las histonas:** se vincula tanto a *activación como a represión transcripcional*. Las colas de las histonas pueden ser metiladas en múltiples residuos de arginina y lisina. La metilación es catalizada por *metiltransferasas*.

**Acetilación de las histonas:** catalizada por *acetiltransferasas de histonas (HAT)* y la *desacetilasa de histonas (HDAC)*. Ocurre en los residuos de lisina de las **H3** y **H4**. El sustrato de acetilación es la **acetil-CoA** que confiere a la cromatina una conformación más accesible y más activa en el aspecto transcripcional. *Acetilación: activadores:* glucosa y etanol; *inhibidores:* ácido anacárdico (nueces y curcumina).

*Desacetilación: activadores:* teofina, dietas hipocalóricas; *inhibidores:* apio, vitamina E, hiperglucemia. La acetilación de histonas altera la unión histona-ADN y los factores de transcripción que interactúan con la cromatina. Los nucleosomas se empaquetan con menos eficiencia y el ADN es más accesible.

**C. Silenciamiento génico mediado por ARN no codificante:** los **microARN** son pequeños ARN (18-25 nucleótidos) endógenos, no codificadores de proteínas, que impiden la expresión de un determinado gen. Esto lo logran bloqueando la traducción (mecanismo antisentido) o mediando la degradación de **ARNm** específicos que tienen una secuencia complementaria al **microARN**. Desde el punto de vista epigenético, no solo tienen la capacidad de regular la expresión génica, sino que también pueden remodelar la cromatina al modificar el patrón de metilación de una secuencia específica, viéndose involucrados en la formación de heterocromatina. Los **microARN** pueden actuar como supresores de tumores o como oncogenes. Los *mecanismos epigenéticos* están interrelacionados y trabajan a niveles distintos de la organización genética, pero todos dan como resultado un conjunto de modificaciones relevantes de la estructura cromatínica. Así pues, la modificación de una histona puede llevar a la metilación del ADN; esta, a su vez, contribuye a una mayor compactación del ADN sobre las histonas, y se crea así una cromatina más cerrada. Esta región será menos accesible a la maquinaria de transcripción, por lo que **el gen se silencia** y no se codifica su producto. Cuando el gen está **apagado, metilado, reprimido, no se transcribirá su información genética**. Es interesante considerar que este proceso puede ser *reversible*, por lo que un gen que se encuentra apagado puede activarse nuevamente.

Las marcas epigenéticas cumplen un papel clave en el desarrollo del embrión. Casi todas las células de un organismo tienen el mismo genoma, pero los genes que se expresen serán diferentes en las distintas etapas del desarrollo. Durante el desarrollo embrionario se producen *oleadas de metilación y desmetilación*, es decir, de *encendido y apagado de genes*. Las células totipotenciales, que pueden dar lugar a cualquier tejido del organismo, tienen una cromatina muy permisiva y, a medida que la célula se va diferenciando, se establecen diferentes marcas en la cromatina que la hacen más o menos permisiva según el tipo de tejido.

Se están probando algunas drogas antitumorales que cambian las *marcas epigenéticas*, por ejemplo, inhiben las enzimas que quitan los grupos acetilos, es decir, favorecen la acetilación. El problema es que esas drogas afectan a todo el genoma, no se dirigen a un tejido en particular, ni a un gen específico y pueden modificar la acetilación en todos los genes. Además, se descubrió que ciertos cambios químicos dentro del gen ayudan al paso posterior de la transcripción, que es el procesamiento del ADN. Por ejemplo, hay marcas que contribuyen al proceso denominado **splicing alternativo**, que consiste en el cortado y rearmado de los segmentos que conforman un gen de modo de que pueda dar lugar a proteínas diferentes. Si estos cambios fueran heredables, permitirían que no sólo el propio individuo sino también su descendiente directo pueda adaptarse mejor y más rápido al entorno. La técnica de inmunoprecipitación de cromatina permite detectar las modificaciones epigenéticas. Se utiliza un anticuerpo que reconoce a una histona con una modificación y, en combinación con la secuenciación, es posible identificar ese cambio químico en todas las regiones del genoma.

## EPIGENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES RESPIRATORIAS:

### 1. Asma:

Las biopsias bronquiales y lavados broncoalveolares de pacientes con **asma** muestran aumento de la *histona acetiltransferasa (HAT)* y una pequeña reducción de la *histona desacetilasa (HDAC)* de actividad normal en las vías respiratorias.

Existe influencia de *factores ambientales* (Fig. 17.8):

- Exposiciones ocupacionales.
- Infecciones virales.
- Contaminación intramuros.
- Contaminación extramuros.

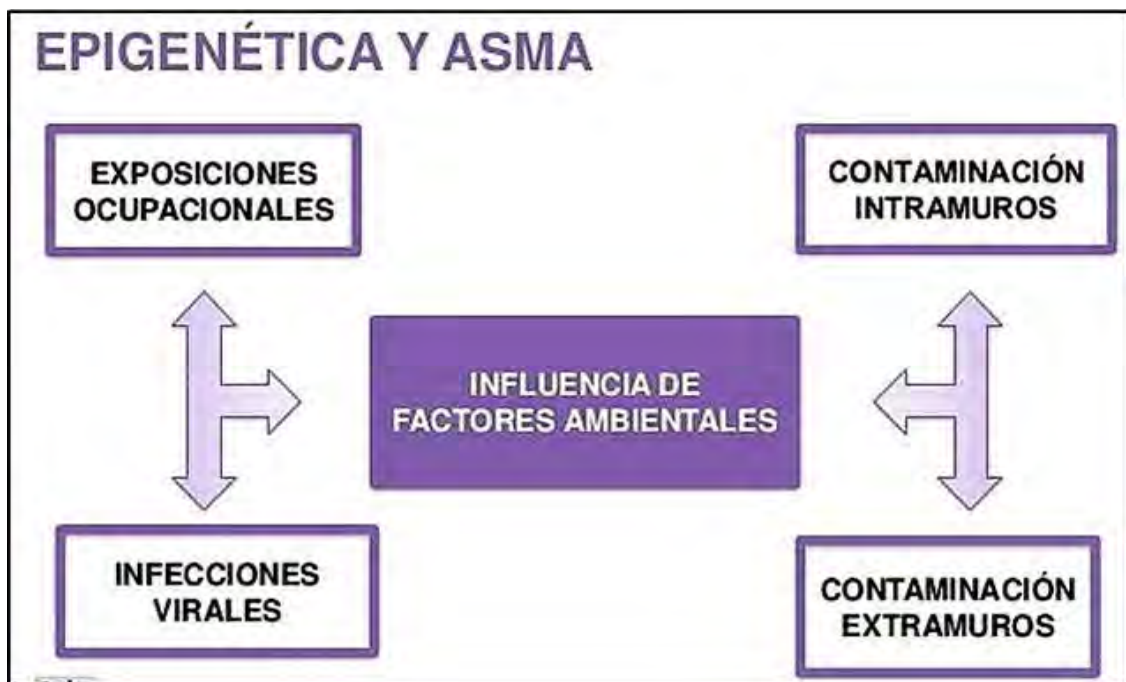


Fig. 17.8 Epigenética y asma (slideshare).

Vía a: *desmetilación* de las secuencias que unen el factor **GATA** en el promotor del gen de la **IL-4**. Hay aumento de secreción de **IL-4**.

Vía b: se genera incremento de la *acetilación de las histonas* que codifican **IL-5** e **IL-13** con aumento de su secreción.

Vía c: hay aumento de *acetilación de las histonas H3K9* y **H3K4** que promueven la *producción de linfocitos T* (Fig. 17.9).

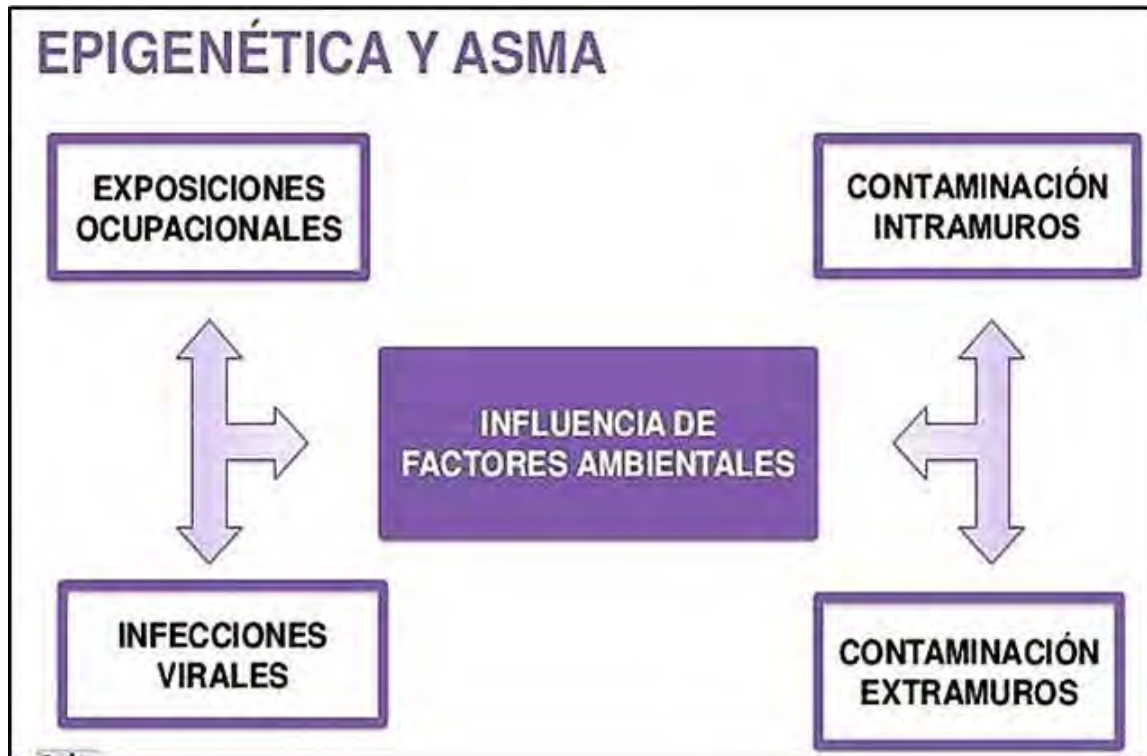


Fig. 17.9 Epigenética del asma (slideshare).

#### Epigenética de las células inmunes (fig. 17.10):

**Linfocitos Th** producen *desmetilación* del promotor del interferón  $\gamma$  (IFNG).

**Linfocitos Th** generan *desmetilación* progresiva del promotor de IL-4 e IL-3.

Los subgrupos celulares **Th** y **Th** se originan a partir de un grupo general de **linfocitos T-CD4+ vírgenes**. La diferencia se lleva a cabo por la interacción entre los **LT-CD4+** y las células *presentadoras de antígeno* (CPA). La presentación del antígeno a los **LT-CD4+** ocurre a través del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).

Se produce un proceso de **polarización**. La interacción entre los **LT-CD4+** y CPA requiere señales coestimuladoras mediadas por **CD40, CD80, CD86** (sobre CPA) y **CD54, CD28** (sobre LT-CD4+). Al llevarse a cabo esta interacción, las células T pasan por un estado de preactivación (**Th**) antes de diferenciarse en **Th** o **Th**. La polarización puede ser más profunda, ya que las células que tienen un contacto directo con el antígeno, como las *células dendríticas* (**CDr**), monocitos, macrófagos y otras CPA, comienzan una polarización tipo 1 o tipo 2. El proceso de polarización de las células T es dirigido por *citoquinas* y CD. Las *células dendríticas inmaduras* (**CDri**) son captadoras de antígenos (Ag), aunque ineficientes. Al llevarse a cabo el encuentro con el Ag, reducen dicha interacción, migran a los ganglios linfáticos y aumentan la expresión de moléculas del CMH: de adhesión y moléculas coestimuladoras, convirtiéndose en *CDr maduras* (**CDrm**). En este estado de maduración son potentes CPA que despliegan una capacidad única para activar y polarizar las células T vírgenes. Asimismo, las **CDr** pueden polarizar las células T por mediadores inflamatorios del microambiente periférico y controlan la producción de **IL-12**, un factor crucial en la inducción de la respuesta **Th** con interacción de señales coestimuladoras **C28** y **CD80**. Contrario a esto, la presencia de prostaglandina **E2** ó **IL-10** resulta en **CDrm** que poseen una capacidad limitada para liberar **IL-12** y una tendencia a la polarización **Th** que se ve reforzado por la interacción de las señales coestimuladoras **CD28-CD86** en **LT-CD4+** y **CDr**.

**Producción de citoquinas:** Lh1: FNT  $\beta$ , IFN  $\gamma$ , IL-2, IL-12; Lh2: IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13.

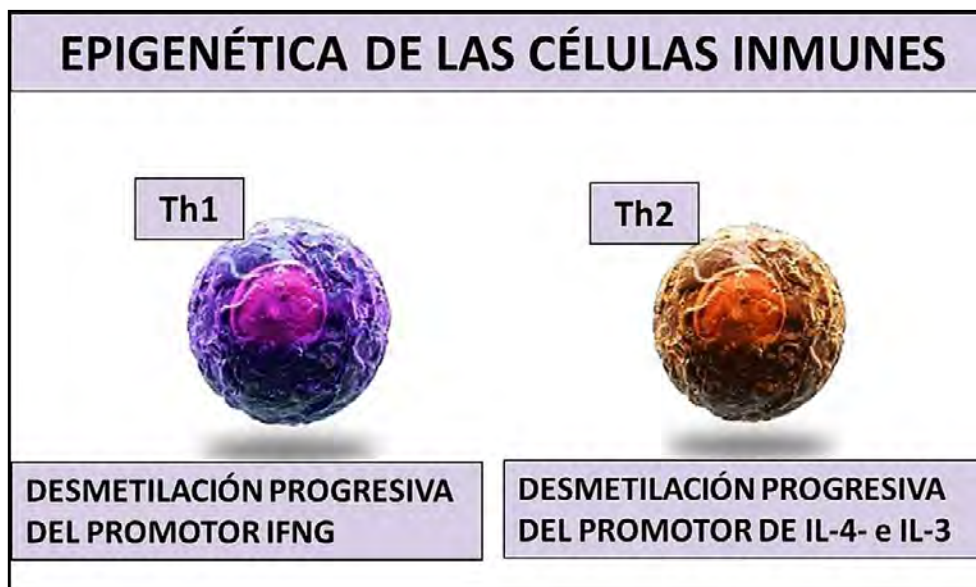


Fig. 17.10 Epigenética de las células **Th1** (slideshare).

**Cuadro 17.1:** genes relacionados con asma regulados por mecanismos epigenéticos. Puede haber metilación, desmetilación, acetilación y microARNs.

Gen	Mecanismos epigenéticos	Acción
IL-4	Desmetilación de secuencia intrónica que une a GATA-3	Aumento de secreción de IL-4 en linfocitos Th
IL-4	Aumento de acetilación en H3-K9 y H3-K4	Aumento de compromiso del linaje precursor de Th a Th2
IL-4	Desmetilación de la región 5' del promotor IL-4	Secreción aumentada de IL-4 por Th2
IL-4	Metilación 3' del locus IL-4	Diferenciación de Th a Th2
IFN $\gamma$	Metilación proteína activadora: menor unión CREB y ATF2/c-Jun	Menor expresión del gen y polarización hacia Th2
IL-13, IL-5, IFN $\gamma$ , CXCL10	Aumento de acetilación de histonas	Aumento de citoquinas Th2 Inhibición de respuesta Th1
FOXP3+	Inhibidores HDAC clase 2	Aumento expresión Foxp3+ y efecto supresor Treg sobre Th2
HLA-G	miR-148a, miR-148b, miR-152	Polimorfismo de nucleótido único en región 3'
IL-13	miR-21, miR-1	Sobreexpresado en ratones transgénicos IL-13
IL-12p35	miR-21	Reducen expresión del gen en modelos murinos
TGF $\beta$	miR-146a	

IL: interleuquina; HDAC: histona desacetilasa, CREB: proteína de unión al respondedor de AMP cíclico, ATF: factor activador de transcripción, miR: micro-ARN.

En el **cuadro 17.2** se muestran las modificaciones epigenéticas mediadas por la exposición a factores ambientales.



Efactor	Cambio epigenético	Genes
<b>Alergenos</b>	Desacetilación de histonas Acetilación de histonas	LAT (LT-CD4+) PDE4E (LT-CD4+) ACLS3 (LT-CD4+)
<b>Microbios</b>	Metilación del ADN	RAD50 (CMSP) IL-13 (CMSP) IL-4 (CMSP) IFN $\gamma$ (LT-CD4+)
<b>Tabaco</b>	Metilación del ADN Acetilación de histonas Desacetilación de histonas	GSTM1/GSTP (macrófagos) FNT (macrófagos)
<b>Hidrocarburos (emisiones)</b>	Desacetilación de histonas Metilación del ADN	FOXP3 (macrófagos) IFN $\gamma$ (LT-CD4+) ACLS3 (LT-CD4+)
<b>Ácido fólico</b>	Metilación del ADN Acetilación de histonas	ZPF57 (LT-CD4+)
<b>Aceite de pescado</b>	Desacetilación de histonas	IL-6 (macrófagos) FNT (macrófagos)
<b>Obesidad</b>	Metilación del ADN	CCL5, IL-2RA, TBX21 (CMSP)
<b>Estrés</b>	Metilación del ADN Metilación del ADN	ADCYAP1R1 (CMSP)

**Cuadro 17.2.** LAT: conector para la activación de LT-CD4<sup>+</sup>; TBX21: factor de transcripción T-box; CMSP: células mononucleares de sangre periférica.

**A. Alergenos (ovoalbúmina):** la respuesta alérgica e inmune está vinculada por la programación epigenética de las células-T vírgenes (*naive*).

Se sensibilizaron ratones a la ovalbúmina (OVA), y se observó incremento significativo de la metilación de ADN en el promotor del interferón  $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) después de realizar el test de sensibilización al alérgeno en los LT-D4<sup>+</sup>. El incremento de la metilación del promotor de IFN $\gamma$  es revertido por el inhibidor de la enzima deoxicitidin metiltransferasa (DNMT), previniendo así el desarrollo de alergia. Este es un ejemplo de un efecto tipo célula-selectivo, ya que sólo los LT-CD4<sup>+</sup> parecen ser afectados y no los LT-CD8<sup>+</sup> o los NK.

**B. Microbios:** los niños que crecen en granjas donde existen animales de diverso tipo tienen un menor riesgo de sufrir enfermedades alérgicas.

Se demostró un número elevado de células mononucleares del cordón con *factor regulador de transcripción* (FOXP3<sup>+</sup>) en los recién nacidos de las madres granjeras, con una función de las células T reguladoras (Treg) más eficiente en los expuestos a las granjas y una demetilación del promotor FOXP3 en los hijos de madres con exposición a la leche de vaca obtenida de la granja, comparado con madres controles.

El microbioma es procesado por las células dendríticas, influyendo parto vs cesárea, lactancia materna, alimentación complementaria y exposición ambiental (Fig. 17.11).

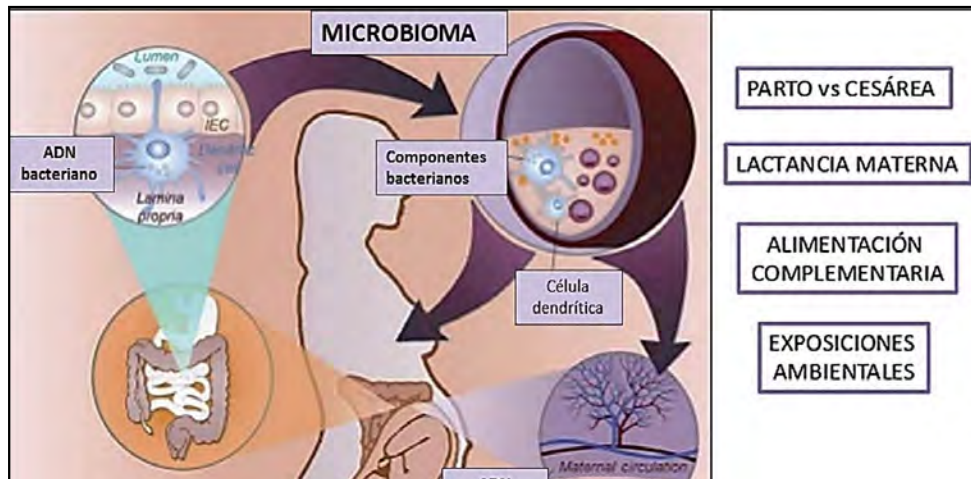


Fig. 17.11 Microbioma inicial (slideshare).

Con la maduración del tubo digestivo:

*Abundancia microbiana, diversidad microbiana* (Fig. 17.12):

a. Fibra +  $\mu$ -biota  $\rightarrow$  SCFA

SCFA (ácidos grasos de cadena corta)  $\rightarrow$  GPR: receptor acoplado a la proteína G humana: receptor de quimioquinas  $\rightarrow$  IL-18

SCFA  $\rightarrow$  GPR  $\rightarrow$  aumento de  $DC_{reg}$

SCFA  $\rightarrow$  GPR  $\rightarrow$  aumento de  $T_{reg}$

b.  $\mu$ -biota  $\rightarrow$  ILC3  $\rightarrow$  IL-22

IL-22  $\rightarrow$  mayor barrera de moco

IL-22  $\rightarrow$  aumento de AMP (REG 3 $\beta$ )

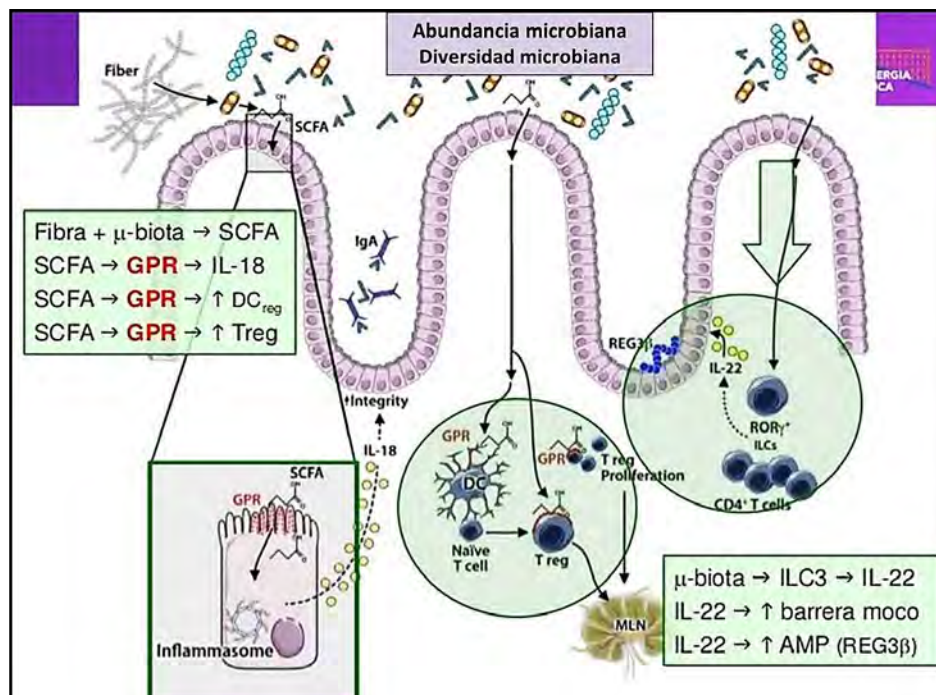


Fig. 17.12 Abundancia microbiana, diversidad microbiana (slideshare).

SCFA: ácidos grasos de cadena corta; GPR: receptor acoplado a la proteína G humana: receptor de quimioquinas; DCreg: célula dendrítica reguladora; Treg: linfocito T regulador.

### Marcada sensibilización (Fig. 17.13):

Menor abundancia microbiana, menor diversidad microbiana:

Antibióticos → menor  $\mu$ -biota, dieta → menor y mayor  $\mu$ -biota, menor SCFA, menor IL-18, menor IL-22

Mayor pasaje de Ag: alimentos, bacterias, DC → más Th

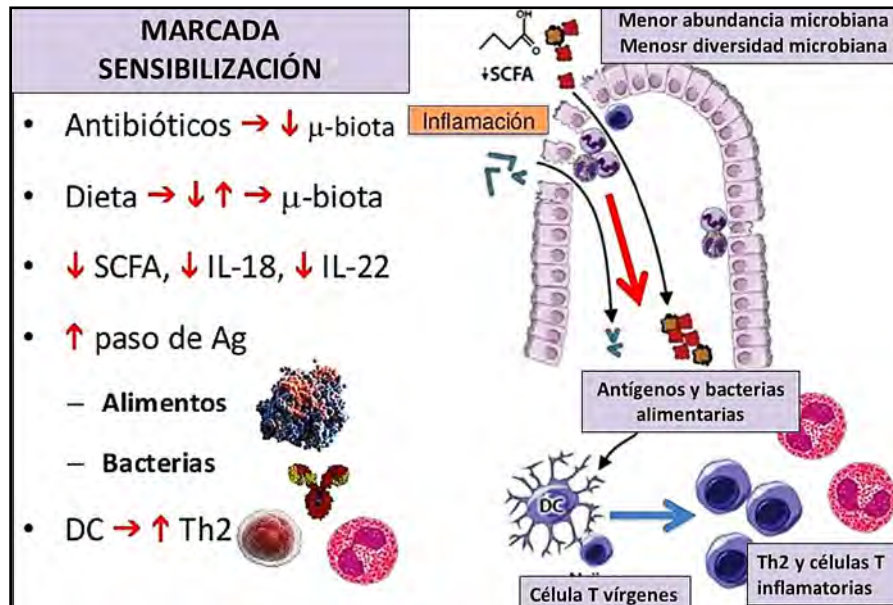


Fig. 17.13 Menor abundancia microbiana, menor diversidad microbiana (slideshare). SCFA: ácidos grasos de cadena corta; DC: célula dendrítica.

**C. Tabaco:** la exposición al *humo de tabaco* durante la etapa prenatal y la infancia temprana es un factor de riesgo importante para el *desarrollo de asma*. Un estudio de biopsias pulmonares y macrófagos de lavados broncoalveolares de sujetos sanos no fumadores y fumadores, demuestra que los fumadores tienen una reducción de la expresión de *histona deacetilasa 2 (HDAC-2)* y presentan un aumento de la expresión de **IL-1B**, inducido por el *factor de necrosis tumoral (TNF)*. La expresión reducida de **HDAC** puede ser el resultado del aumento de la expresión de los mediadores pro-inflamatorios como el **GM-CSF, IL-8 y TNF**. Se ha visto un incremento de los niveles de **IgE** asociado con una hipometilación del promotor de **IL-4** y en forma paralela con una hipermetilación de los promotores **IFN $\gamma$**  y **FOXP3**. La exposición *in utero* al tabaco parece producir un aumento de la expresión del citocromo P1A1 placentario (**CYP1A1**) a través de la metilación diferencial. Por otra parte, niños que han sido expuestos en el período perinatal al tabaco presentan diferencias en la metilación global de elementos nucleotídicos dispersos cortos (*short interspersed nucleotide elements (SINE)* y largos (**LINE1**). Estas secuencias corresponden a elementos retrotransposones repetidos a lo largo del genoma, cuya metilación del ADN es representativa del grado de metilación global (epigenoma). Al respecto, se ha reportado que niños expuestos al tabaco tienen una *disminución de la metilación del ADN* en el **SINE AluYb8**. Mientras la metilación del ADN en el **LINE1** presenta una disminución en un grupo específico niños con genotipo nulo. Estos resultados sugieren que la disminución de la metilación del **AluYb8** podría ser un marcador epigenético indicador de madres fumadoras durante el embarazo. Un estudio reveló que la exposición al tabaco durante la gestación se correlacionó con la expresión del **miARN-223** en la sangre del recién nacido, con un efecto en el número de células **Treg** del cordón y subsecuente riesgo de alergia.

**D. Hidrocarburos:** hay metilación de **FoxP3** e *inhibición de su expresión*, *menor función de linfocitos T reguladores (Treg)* y *aumento de la inflamación*. La exposición prenatal ambiental a *hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAH)* altera la metilación del ADN en el gen **ACSL3**, y se asocia a tener asma en los primeros 5 años de vida. Se comunicó en un estudio en sangre de cordón umbilical, que el promotor de gen **ACSL3** se encuentra hipermetilado. Los niños asmáticos tienen diferentes patrones de metilación,

con una mayor expresión genética en aquellos que viven en zonas más contaminadas. Se demostró que la exposición a partículas *diésel del tubo de escape* de vehículos (DEP) aumenta la expresión de **COX-2**, causando alteraciones en la cromatina vía acetilación de histonas **H4**. La exposición a DEP puede también alterar la expresión de **microARN** en células humanas epiteliales en la interface aire-líquido. Los niños con elevada exposición a PAH se asociaron a un fallo en la función **Treg**, un incremento en la metilación en el locus de **FOXP3** y un aumento de los niveles **IgE**, junto con una disminución en la expresión de **IL-10** y de **IFN  $\gamma$**  (Fig. 17.14).

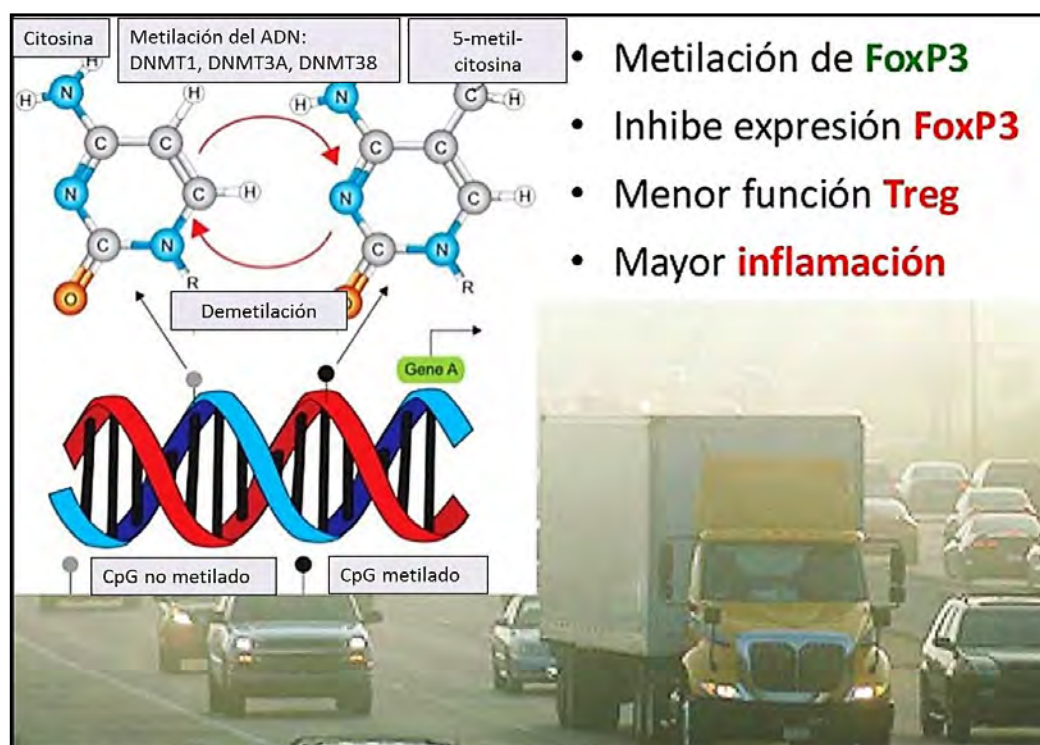


Fig. 17.14 Asma. Hidrocarburos (slideshare).

**E. Ácido fólico:** la administración del ácido fólico disminuye el riesgo de defectos del tubo neural en el niño: Al comparar la ingesta de niveles altos y bajos de ácido fólico en el último trimestre del embarazo, se ha observado que los **LT-CD4+** purificados de la sangre del cordón umbilical presentan diferencias significativas en la metilación en 7 regiones del genoma. Este efecto es prominente en la región promotora del gen que codifica para la proteína de transcripción zinc 57 (**ZFP57**), que es considerada un regulador de la metilación del ADN. El nivel de ácido fólico tiene un efecto no sólo en la metilación del ADN, sino también en la acetilación de las histonas. Los niveles de la acetilación de las histonas H3 y H4 en el promotor **ZFP57** del grupo de folatos altos se asocian a una elevada expresión de **ARNm** de los **LT-CD4+**. Por otra parte, los niveles de acetilación de H3 en el promotor de **IL-9** son elevados en el grupo de alto consumo de folato versus el grupo de bajo consumo de folato.

**F. Dieta y metabolismo:** existe evidencia de cambios epigenéticos en el desarrollo de fenotipos a largo plazo a través de la dieta y alteraciones metabólicas. Resulta de valor una dieta rica en fibras y aceite de pescado.

**G. Obesidad:** es uno de los factores de riesgo para el **asma infantil**, ya sea obesidad de la madre durante la gestación, como el desarrollo de obesidad en el niño. Se ha comunicado en niños asmáticos obesos una diferencia en la metilación en varios loci de genes de metilación del promotor de **CCL5**, **IL-2RA** y **T-box factor de transcripción (TBX21)** que se asocian a una polarización a **Th**

Además de un incremento de la metilación del promotor para **TGFB1**, que codifica una citoquina asociada a la actividad antiinflamatoria y función de *linfocitos T reguladores* (**Treg**); y metilación del promotor del gen **FCER2**, que es un receptor de baja afinidad para la **IgE**. El índice de masa corporal (**IMC**) materno antes y durante el embarazo afecta la metilación del ADN en las células de sangre periférica del recién nacido.

Un reciente estudio sugiere que el **IMC** pregestacional de la madre se correlaciona inversamente con los niveles de metilación en sangre del cordón; los mayores cambios ocurrieron en genes asociados al cáncer (**WNT16**) y diabetes (**BT3A1**). La reducción de la metilación del ADN en los genes asociados a activación de células T puede causar una producción aberrante de citoquinas e inflamación.

**H. Estrés:** es un importante factor de riesgo en el desarrollo de *asma infantil*. Se identificó un aumento en el estado de metilación de la región promotora del gen **ADCYAP1R1**. Dicho incremento se asocia con el desarrollo de asma en niños que experimentaron violencia familiar. Tal observación sugiere que el medio ambiente temprano puede tener un efecto a largo plazo de enfermedades complejas y reprogramar subsecuentes respuestas biológicas al estrés fisiológico.

Las *modificaciones epigenéticas* del ADN y las histonas regulan la expresión de genes y desempeñan un importante papel en diversas funciones celulares: respuestas inflamatorias y alérgicas, reparación del ADN, proliferación y diferenciación celular. El carácter reversible de estas modificaciones plantea la posibilidad de futuras terapias dirigidas contra dichos cambios.

**2. EPOC:** no hay cambios en la actividad **HAT**, pero una marcada reducción de la actividad **HDAC** en el parénquima pulmonar y esta disminución se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. La reducción de la actividad **HDAC** está también relacionada con la intensidad de la inflamación, medida por la expresión de la **IL-8** y el número de células inflamatorias en las vías respiratorias.

- **Tabaco:** los macrófagos alveolares de los fumadores muestran una reducción de la actividad **HDAC**. Esto se correlaciona con un aumento en la liberación del *factor de necrosis tumoral  $\alpha$*  (**TNF- $\alpha$** ) e **IL-8** en respuesta a un estímulo inflamatorio. La evidencia sugiere también que los cambios en el ADN se relacionan con la alteración de los patrones de metilación y acetilación de las histonas.

- **Infección por adenovirus:** aumenta la expresión de genes inflamatorios en las células epiteliales y parece ser mediada a través de la *proteína adenoviral* (**E1A**), que es capaz de interactuar con **HAT**. En la EPOC existen pruebas de la infección por adenovirus latente y **E1A** incrementó la expresión de proteínas, de manera que esto puede ser un mecanismo de amplificación de la inflamación.

### **3. Fibrosis pulmonar idiopática (FPI):**

La FPI implica trastorno de las células epiteliales alveolares, expansión de las poblaciones de fibroblastos y miofibroblastos pulmonares y secreción de cantidades excesivas de componentes de la matriz extracelular, que produce cicatrización y destrucción de la arquitectura pulmonar. Factores genéticos aumentan el desarrollo de FPI en personas con la enfermedad familiar o esporádica. Sin embargo, la mayoría de los casos de FPI no tienen un vínculo genético evidente. Hay limitaciones en las pruebas genotípicas disponibles y una insuficiente consideración de los *factores ambientales*.

Los *cambios epigenéticos pueden activar o desactivar genes* para determinar qué proteínas se transcriben y para permitir el desarrollo y la diferenciación, la homeostasis de los tejidos y la capacidad de responder al estrés.

La **epigenética** podría ser el vínculo que falta entre la exposición ambiental en individuos genéticamente predispuestos y el desarrollo FPI. La expresión de conglomerados de **miR-17-92**, mantiene la homeostasis de las células epiteliales y la reparación pulmonar que está disminuida en muestras de biopsia pulmonar y en fibroblastos pulmonares de pacientes con FPI. El silenciamiento epigenético del conglomerado **miR-17-92** se produce debido al *aumento de la metilación del ADN*.

### **4. Fibrosis quística (FQ):**

Factores epigenéticos:

- Nivel socioeconómico: bajos niveles tienen triple mortalidad de FQ.
- Tabaco: más expuestos los hijos de pacientes fumadores.

- Estado nutricional: la desnutrición se correlaciona con mayor compromiso pulmonar, mayor colonización de pseudomonas y mayor mortalidad de FQ.

**5. Epigenética y neumonía: Factores epigenéticos:**

- Contaminación ambiental.
- Contaminación del aire en el domicilio.
- Humo de tabaco ambiental.
- Bioaerosoles.
- Compuestos orgánicos volátiles.
- Hábito tabáquico materno en el embarazo.
- Estrés.

**6. Cáncer de pulmón (CP):** el potencial de expresión génica se basa en la metilación del ADN, el remodelamiento del nucleosoma y las modificaciones sufridas por las histonas (Fig. 17.15).

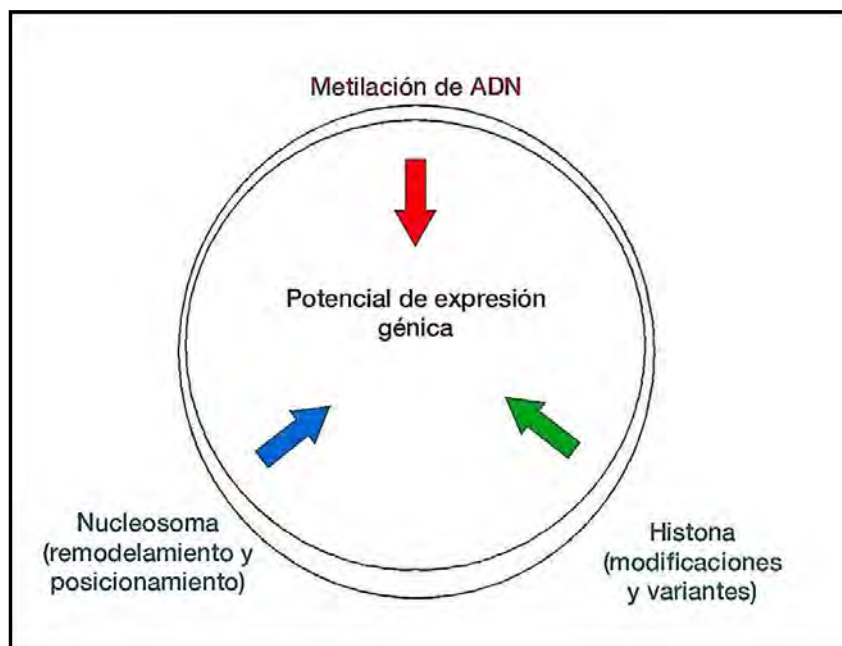


Fig. 17.15 Expresión génica (elsevier).

El cuadro 17.3 presenta los genes susceptibles a la hipometilación en CP.

Cuadro 17.3 Gen	Locus	Función
MAGE-A1	Xq28	Protooncogen, sobreexpresado en varias clases de cáncer.
MAGE-A3	Xq28	Protooncogen, sobreexpresado en varias clases de cáncer.
TKTL1	3p21.1	Protooncogen: favorece crecimiento de metástasis.
BORIS	20q13.31	Factor de transcripción: regula activación protooncogenes.
DDR1	6p21.3	Regula ciclo celular, diferenciación y metabolismo.
TMSB10	2p11.2	Secuestra monómeros de actina, regulando citoesqueleto.
ROR1	1p31.3	Proliferación, diferenciación, angiogénesis, migración celular.

El **cuadro 17.4** presenta los genes susceptibles a la *hipermetilación en CP*.

Cuadro 17.4 Gen	Locus	Función
<b>CDKN2A/p16INK4a</b>	9p21	Inhibidor de ciclina, involucrada en control fases G1/S.
<b>FHIT</b>	3p14.2	Se inactiva en 80% carcinoma de células no pequeñas.
<b>RAR<math>\beta</math></b>	9p24.2	Receptor ácido retinoico $\beta$ : ciclo celular/diferenciación.
<b>MGMT</b>	10q26.3	ADN metiltransferasa: repara daño por alquilantes.
<b>SHOX2</b>	3q25.32	Homeobox: transcripción génica, diferenciación celular.
<b>ASC/TMS1</b>	16p11.2	Proteínas dominios PYD-CARD: apoptosis, inflamación.
<b>APC</b>	5q22.2	<b>GST: gen supresor tumoral.</b> Regulador vía Wnt.
<b>RASSF1A</b>	3p21.31	GST: modula apoptosis y desregula ciclo celular.
<b>DAPK</b>	9q21.33	GST: proteína quinasa asociada a apoptosis.
<b>RUNX3</b>	1p36.11	GST: regula apoptosis y ciclo celular.
<b>CDH13</b>	16q23.3	GST: proliferación celular y apoptosis. H-caderina.
<b>CDH1</b>	16q22.1	GST: proliferación celular, metástasis. E-caderina.
<b>TSLC1</b>	11q23.3	GST: adhesión celular.
<b>DAL1</b>	18p11.31	GST: ciclo celular y apoptosis.
<b>PTEN</b>	10q23.31	GST: ciclo celular, regulador negativo de vía AKT/PKB.

El **cuadro 17.5** presenta los **micro-ARNs** *aumentados y disminuidos en CP*.

Micro-ARN aumentados		Micro-ARN disminuidos	
mir-ARN	Locus	mir-ARN	Locus
<b>miR-21</b>	17q23.1	miR-30a	17q23.1
<b>miR-31</b>	9p21.3	miR-30b	9p21.3
<b>miR-92b</b>	1q22	miR-30d	1q22
<b>miR-182</b>	7q32.2	miR-101	7q32.2
<b>miR-183</b>	7q32.2	miR-126-3p	7q32.2
<b>miR-193b</b>	16p13.12	miR-138	16p13.12
<b>miR-196 a</b>	17q21.32	miR-139-5p	17q21.32
<b>miR-200b</b>	1p36.33	miR-140-3p	1p36.33
<b>miR-203</b>	14q32.33	miR-143	14q32.33
<b>miR-205</b>	1q32.2	miR-145	1q32.2
<b>miR-210</b>	11p15.5	miR-451	11p15.5
<b>miR-708</b>	11q14.1	miR-486-3p	11q14.1

- **Tabaco: las células expuestas al humo del tabaco aumentan las mutaciones genéticas y sufren modificaciones epigenéticas** que modulan la expresión génica sin alterar la información contenida en la secuencia del ADN.

- **Diez días de exposición al tabaco:** se detectaron **cambios en las células** con mayor daño en. Luego se observó un aumento en la cantidad de enzima **EZH2**, proteína que regula la expresión de diferentes genes y suele preceder a la aparición de cambios de metilación en las regiones reguladoras de los genes.

Una vez disminuida la expresión de **EZH2**, se registró un *aumento del regulador epigenético DNMT1*, proteína encargada de mantener la metilación del ADN. La acción de ambas enzimas provocó alteraciones en los patrones de metilación de múltiples genes.

- **Diez meses de exposición al tabaco:** los niveles de **EZH2** y **DNMT1** estaban bajos, pero su efecto sobre la metilación de las regiones reguladoras de genes supresores de tumores se mantenía, llevando a una alteración en sus niveles de expresión.

Las células mostraron **pasaje de** un estado epitelial a un estado mesenquimal, característica que suele preceder al desarrollo del cáncer. Además, las células presentaban un *aumento en la señalización de la ruta RAS/MAPK*, en la que participa el gen **KRAS**, frecuentemente mutado en cáncer de pulmón.

En el inicio y progresión del cáncer de pulmón se ha demostrado la participación de *alteraciones genéticas y epigenéticas* que resultan en la *desregulación de oncogenes, genes supresores de tumores y genes involucrados con los sistemas de reparación del ADN*.

**Biomarcadores epigenéticos (Fig. 17.16):** dan información relevante sobre la función adecuada de un gen, indicando el estado de metilación, heterocromatinización de un promotor o control de la región reguladora.

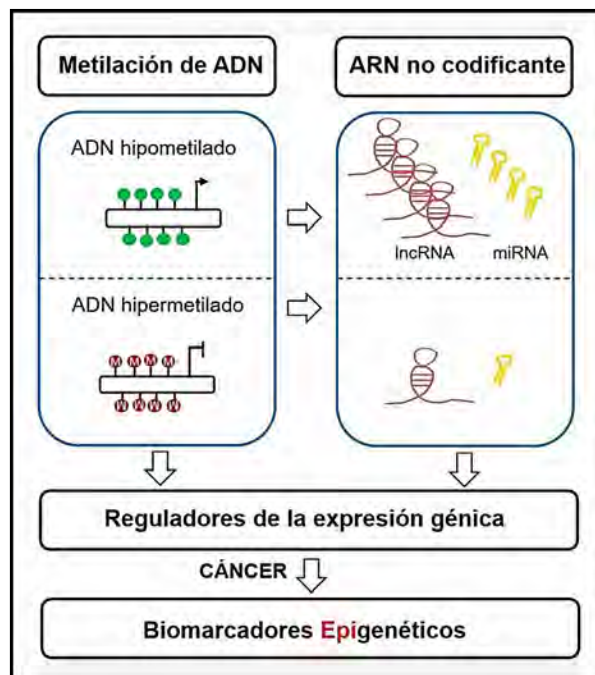


Fig. 17.16 Biomarcadores epigenéticos en cáncer (genotipia).

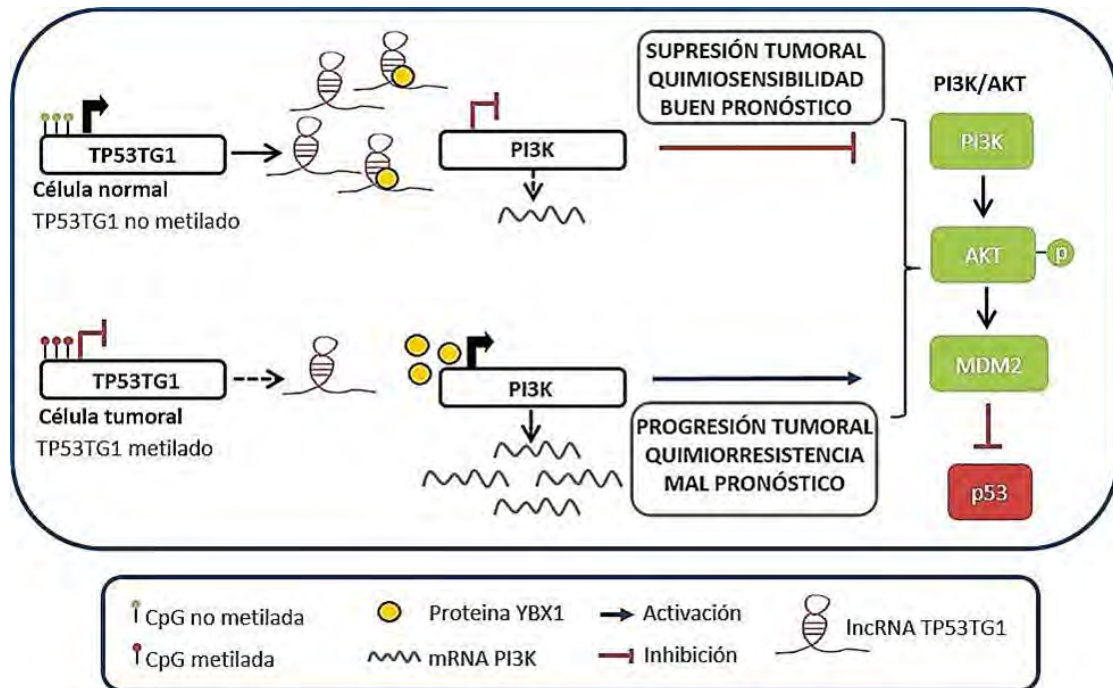
Dan información sobre el entorno, el estilo de vida y la alimentación de un individuo y cómo afectan la expresión de un gen o conjunto de genes que alteran rutas moleculares esenciales para la homeostasis celular.

Actuarían como bioarchivos que pueden almacenar la información de la historia natural de una enfermedad. Los biomarcadores epigenéticos son muy estables en fluidos como plasma, suero, orina, saliva, semen, secreciones vaginales, sangre seca y preparaciones tisulares.



En efecto, se demostró que los **microARN** son extremadamente estables en muestras descongeladas y en tejidos parafinados. El proLungPlasma se ha diseñado para validar una prueba de biomarcadores epigenéticos para detectar el cáncer de pulmón en muestras plasmáticas. La prueba consiste en un ensayo de PRC en tiempo real para detectar la *metilación de los genes SHOX2 y PTGER4 en ADN asilado del plasma del paciente*.

La **figura 17.17** muestra mecanismos epigenéticos en la quimiosensibilidad y en la quimioresistencia.



**Fig. 17.17** Mecanismos epigenéticos (genotipia).

**Terapia epigenética:** los inhibidores de la histona desacetilasa: *suberoilánilida hidroxémica* **ácida (SAHA)**, (**MS275**) y los inhibidores de la ADN metilasa: *5-azacitidina* (**5-aza-CR**) se han probado en ensayos clínicos con la intención de reactivar la expresión de genes que han sido objeto de silenciamiento epigenético. El prototipo de los inhibidores de la **5-aza-CR** y *5-aza-2'-deoxicitidina* (**5-aza-CDR**) se convierten a la deoxinucleótido trifosfatos que luego se incorporan en lugar de la citosina en la duplicación del ADN. Por lo tanto, son activos sólo en la **fase S**, donde sirven como poderoso mecanismo basado en los *inhibidores de la metilación del ADN*.

Las *ADN metiltransferasas* se ven atrapadas en el ADN que contienen estas bases modificadas resultando en la formación de ADN desmetilado. Sin embargo, pueden ser responsables de los efectos citotóxicos. Además, la pérdida de metilación genómica causa *apoptosis* dependiente de **p53** y reprime las *ADN metiltransferasas* (**DNMT1**), sugiriendo un circuito de información entre las dos proteínas.

El clínico debe familiarizarse con los **mecanismos epigenéticos** que regulan la expresión génica, dado que estos eventos son más frecuentes que las mutaciones en CP. Los mecanismos epigenéticos involucran la metilación del ADN, las modificaciones covalentes de las histonas y la presencia de ARN no codificantes, que pueden servir como diagnóstico, pronóstico y blancos terapéuticos.

Drogas epigenéticas contra cambios en metilación del ADN: **cuadro 17.6** (Wooy-Hang).

Cuadro 17.6: Escritor (DNMT)		Lector (familia MBD)	Borrador (familia TET)
<b>Enzima</b>	DNMT1 , DNMT3a, DNMT3b	MBD1, MBD2, MBD3, MBD4, MeCP2, MBD5/6, SETDB1/2, BAZ2A/B	TET1, TET2, TET3
<b>Drogas</b>	5-azacitidina (aprobada) 5-aza-2'-desoxicitidina (aprobada) SGI-110 (ensayos clínicos)		

Drogas epigenéticas contra cambios en *acetilación de histonas*: **cuadro 17.7** (Wooy-Hang).

Cuadro 17.7: Escritor		Lector (familia BRD)	Borrador (HDAC)
<b>Enzima</b>	Familia GNAT: Gcn5, PCAF, Hat1 Familia MYST: MOZ / Morf, Ybf2, Sas2, Tip60. Familia CBP/P300: p300/CBP, Taf1	Proteínas BET: BRD2, BRD3, BRD4, BRDT	Clase I: HDAC 1, 2, 3, 8 Clase IIa: HDAC 4, 5, 7, 9 Clase IIb: HDAC 6, 10 Clase III: HDAC: SIRT1 a 7 Clase IV: HDAC11
<b>Drogas</b>	JQ1 (preclínico) I-BET762 (ensayos clínicos) Belinostat (aprobado) SAHA (aprobado) Romidepsina (aprobado) Ácido valproico (aprobado)		

Fármacos contra los cambios de *metilación de la histona lisina*: **cuadro 17.8** (Wooy-Hang).

Escritor (KMTs)		Lector	Borrador (KDM)
<b>Enzima</b>	KMT1 (SUV 39H1, SUV 39H2, G9a, GLP, SET DB1, SET DB2) KMT2 (MLL 1-5, hSET1A, hSET1B, ASH2) KMT3 (SET2, NSD1, SMYD1-3) KMT4 (DOT1L) KMT6 (EZH1, EZH2) KMT7 (SET7/9) KMT8 (PRDM2/RIZ1)	MBT familia PHD dedos proteínas Proteínas de cromodominio PWWP Dominio proteínas WD40 proteínas repetidas	<b>KDM1 ( KDM1A , KDM1B)</b> KDM2 (JHDM1A, JHDM1B) KDM3 (JHDM2A, JHDM2B) KDM4 (JMJD2A-2D) KDM5 (JARID1A-1D) KDM6 (UTX, JMJD3) KDM, PH1, PH2, PHD, PH2
<b>Drogas</b>	EPZ6438 (fase I/II) EPZ5676 (fase I)		ORY-1001 (fase I/IIa) GSK2879552 (fase I)

Fármacos contra los cambios de *metilación de la histona arginina*: **cuadro 17.9** (Wooy-Hang).

Escritor (PRMT)		Lector	Borrador
Enzima	PRMT1, PRMT2, PRMT3, PRMT4, <b>PRMT5</b> , PRMT6, PRMT7, PRMT8, PRMT9	Proteínas de dominio Tudor	JmjD6 PAID
Drogas	EPZ015666 (preclínico)		

La participación de factores epigenéticos en el desarrollo del cáncer está ampliamente aceptada. Existe un vasto conocimiento sobre cómo la aberración epigenética puede afectar el inicio, la progresión y la metástasis del cáncer. Cada modificación epigenética no es un evento separado o exclusivo, sino que se conectan entre sí para causar cambios posteriores. Por ejemplo, la ruptura de doble cadena del daño del ADN mejora rápidamente la fosforilación de la histona H2A y H2AX. Además, siguen otras modificaciones de histonas, como la acetilación de histonas y la ubiquitinación para un mayor reclutamiento de proteínas reguladoras de reparación de daños en el ADN.

Los patrones epigenéticos, como la metilación del ADN, las modificaciones de histonas y los ARN no codificantes, pueden ser factores impulsores y características de ciertas neoplasias malignas. La metilación aberrante del ADN puede conducir al silenciamiento de genes supresores tumorales cruciales o al aumento de la expresión de oncogenes. Las modificaciones de histonas y la organización espacial de la cromatina, que afectan la transcripción, la regulación de la expresión génica, la reparación del ADN y la replicación, se han asociado con múltiples tumores. También se ha demostrado que ciertos microARN (miARN), principalmente aquellos que silencian los genes supresores de tumores y se encuentran en un mayor número de copias, promueven la oncogénesis. Múltiples patrones de estos factores epigenéticos ocurren específicamente en ciertas neoplasias malignas, lo que permite su uso potencial como biomarcadores. Esta revisión presenta ejemplos de pruebas para cada grupo de factores epigenéticos que están actualmente disponibles o en desarrollo para su uso en la detección temprana del cáncer, predicción, pronóstico y respuesta al tratamiento. Se observa la disponibilidad de biomarcadores a base de sangre, ya que permiten reducir la invasividad del muestreo y simplificar el procedimiento de muestreo. El artículo enfatiza el papel de la epigenética como un elemento crucial de los futuros diagnósticos y terapia del cáncer.

La metilación aberrante del ADN puede conducir al silenciamiento de genes supresores tumorales o al aumento de la expresión de oncogenes. Las modificaciones de histonas y la organización espacial de la cromatina afectan la transcripción, la regulación de la expresión génica, la reparación del ADN y la replicación. También se ha demostrado que ciertos microARN (miARN), es especial los que silencian los genes supresores tumorales y promueven la oncogénesis. Estos patrones de estos factores epigenéticos ocurren en ciertas neoplasias, lo que permite su uso como *biomarcadores*.

**Metilación: biomarcadores epigenéticos: cuadro 17.10 (Kamińska K).**

Metilación	Pronóstico	Predictivo	Diagnóstico	Material	Cáncer
<i>MLH1</i> Hipometilación	+	-	Invasor	FFPE	Colorrectal
<i>MGMT</i> Hipermetilación	+	+	Invasor	FFPE	Glioblastoma
<i>IDH1</i> p.R132H Hipermetilación	+	-	Invasor	FFPE	Glioblastoma
Hipermetilación <i>RB1</i>	+	-	Invasor	FFPE	Retinoblastoma
<i>GSTP1</i> , <i>RASSF1</i> , metilación <i>APC</i>	+	-	Invasor	FFPE	Próstata
<i>SEPT9</i>	+	-	No invasor	Sangre	Colorrectal Pulmón
<i>MGMT - STP27</i>	-	+	Invasor	FFPE	Glioma
<i>ESR1</i>	-	+	No invasor	Blood	Mama
<i>ZNF331</i>	+	-	Invasor	FFPE	Colorrectal
<i>SALL1</i>	-	+	Invasor	FFPE	Cabeza-cuello

**Biomarcadores epigenéticos: cuadro 17.11 (Kamińska K).**

Cromatina	Pronóstico	Predictivo	Diagnóstico	Material	Cáncer
<i>ARID1: 1A/B</i> )	+	-	No invasor	Sangre	Neuroblastoma
Metilación CTCF	+	-	Invasor	FFPE	Colorrectal
<i>SMARCA4/BRG1</i>	-	+	Invasor	Tejido con- gelado	CP microcítico

**MicroARN: biomarcadores: cuadro 17.12** (Kamińska K).

<b>miRNA</b>	<b>Pronóstico</b>	<b>Predictivo</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Material</b>	<b>Cáncer</b>
<i>miR-21</i>	+	+	Invasor/ no invasor	FFPE / sangre	Múltiples tipos
<i>miR-30d</i> , <i>miR-21</i>	+	-	Invasor	FFPE	CP no microcítico
<i>miR-31-3p</i>	+	+	Invasor	FFPE	Colorrectal
<i>miR-106a</i> , <i>miR-125a-5p</i> , <i>miR-129-3p</i> , <i>miR-205</i> , <i>miR-21</i> , <i>miR-29b</i> , <i>miR-375</i> , <i>miR-7</i>	+	-	Invasor	FFPE	Pulmón: no microcítico
<i>miR-29a</i> , <i>miR-92a</i>	+	-	No invasor	Sangre	Colorrectal
<i>miR-506</i> , <i>miR-4316</i>	+	-	No invasor	Sangre	Colorrectal
<i>miR-126</i> , <i>miR-145</i> , <i>miR-210</i> , <i>miR-205-5p</i>	+	-	No invasor	Sangre	Pulmón: no microcítico
<i>miR-149-3p</i> , <i>miR-150-5p</i> , <i>miR-193a-3p</i>	+	-	No invasor	Sangre	Melanoma
<i>miR-200 family</i> , <i>miR-17 family</i>	-	+	No invasor	Sangre	Próstata
<i>miR-17</i> , <i>miR-155</i>	+	-	Invasor	FFPE	Pulmón: no microcítico

Las modificaciones epigenéticas del ADN y la regulación génica por miRNA son la esperanza de nuevos biomarcadores para la detección temprana del cáncer, la predicción, el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

Los biomarcadores epigenéticos más utilizados se investigaron por primera vez en tejidos sólidos, pero la adquisición de este material mediante técnicas invasivas limita su uso. La fuente de muestreo ideal es la sangre en la que se puede medir el ADN libre circulante y los miARN utilizando técnicas no invasivas.

Las alteraciones en la metilación del ADN, las modificaciones en histonas y los miRNAs ofrecen una mayor diferenciación de los subtipos tumorales.

Además, existen unos pocos biomarcadores que predicen la respuesta a los agentes quimioterapéuticos, siendo el más común el promotor de metilación MGMT, que predice la respuesta a la temozolomida. La terapia epigenética involucra a DNMTi y HDACi.

## Referencias

- Barnes PJ. Targeting the epigenome in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 6:693-696, 2009.
- Bollati V et al. Exposure to metal-rich particulate matter modifies the expression of candidate microRNAs in peripheral blood leukocytes. Environ Health Perspect 118:763-8, 2010.

- Brand S et al. A methylation of TH1/TH2 cytokine genes affects sensitization and progress of experimental asthma. *J Allergy Clin Immunol* 129:1602, 2012.
- Cecotka A, Polanska J. Perfiles de metilación específicos de la región en leucemia mieloide aguda. *Interdiscip Sci Comput Life Sci* 10:33-42, 2018.
- Cheng X, Blumenthal R. Coordinated chromatin control: structural and functional linkage of DNA and histone methylation. *Biochemistry* 13; 49(14):2999-3008, 2010.
- DeVries A et al. Neonatal epigenetic predictors of childhood asthma map to immunoregulatory and pro-inflammatory pathways. *Am J Resp Crit Care Med* 191:A3524, 2015.
- Feinberg AP et al. Moduladores epigenéticos, modificadores y mediadores en etiología y progresión del cáncer. *Nat. Rev. Genet* 17:284-299, 2016.
- Hu Z et al. Serum microRNA signatures identified in a genome-wide serum microRNA expression profiling predict survival of non-small-cell lung cancer *J Clin Oncol* 28(10):1721-6, 2010.
- Kamińska K et al. Biomarcadores epigenéticos pronósticos y predictivos en oncología. *Mol Diagn Ther* 23(1): 83-95, 2019.
- Klingbeil EC et al. Polycyclic aromatic hydrocarbons, tobacco smoke, and epigenetic remodeling in asthma. *Immunol Res* 58:369-73, 2014.
- Krause B y col. Conceptos generales de epigenética: proyecciones en pediatría. *Rev Chil Pediatr* 87:4-10, 2016.
- Langevin S, Kratzke R, Kelsey K. Epigenetics of lung cancer. *Transl Res* 165(1):74-9, 2015.
- Liloglou T et al. Epigenetic biomarkers in lung cancer. *Cancer Lett* 342(2):200-12, 2012.
- Liu F et al. Epigenomic alterations and gene expression profiles in respiratory epithelia exposed to cigarette smoke condensate. *Oncogene* 29:3650-64, 2010.
- Martino D et al. HealthNuts Study Investigators. Blood DNA methylation biomarkers predict clinical reactivity in food-sensitized infants. *J Allergy Clin Immunol* 135:1319-28, 2015.
- Michel S et al. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy* 68:355-64, 2013.
- Minamiya Y et al. Strong expression of HDAC3 correlates with a poor prognosis in patients with adenocarcinoma of the lung. *Tumour Biol* 31(5):533-9, 2010.
- Sholl LM. Biomarkers in lung adenocarcinoma: a decade of progress. *Arch Pathol Lab Med* 139:469-5, 2015.
- Singh SP et al. Changes in histone acetylation and methylation that are important for persistent but not transient expression of CCR4 in human CD41 T cells. *Eur J Immunol* 40:3183-3197, 2010.
- Wooy PJ, Han JW. Dirigido a la epigenética para la terapia del cáncer. *Arch Pharm Res* 42 (2): 159-170, 2019.

### **III. LINFOPATÍAS: ADELANTOS MOLECULARES, GENÉTICOS Y EPIGENÉTICOS**

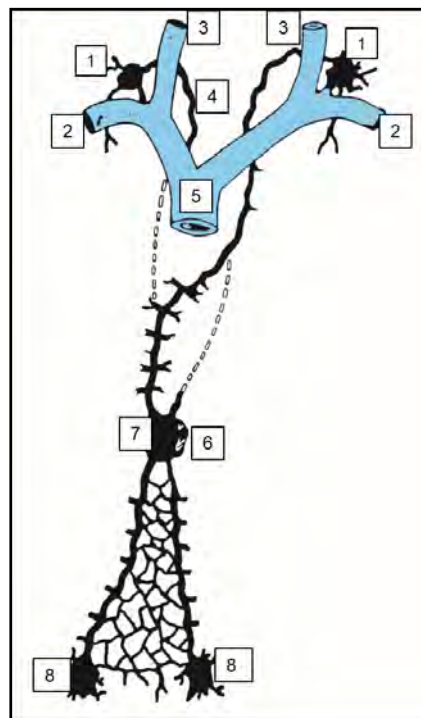
LINFOGÉNESIS Y EMBRIOLOGÍA MOLECULAR

El **sistema linfático** está integrado por *órganos primarios* (médula ósea y timo), *órganos secundarios* (ganglios linfáticos y bazo), **tejidos linfáticos asociados a mucosas y piel** (difusos y nodulares: amígdalas, placas de Peyer), así como **sangre, linfa** (ultrafiltrado del plasma sanguíneo) y **conductos linfáticos**.

**SACOS LINFÁTICOS**

Los primeros esbozos aparecen como **sacos linfáticos**. Su origen no está aún bien definido. Algunos sostienen que provienen del endotelio venoso y otros que se desarrollan en el mesodermo, a partir de los islotes macizos que luego se canalizan. Los **sacos linfáticos primarios** se forman entre el final de la quinta semana y la octava semana de desarrollo (**Fig. 18.1**).

1. **Dos sacos yugulares:** aparecen en el ángulo entre las venas cardinales anteriores (unión de las futuras venas subclavia y yugular interna).
2. **Un saco retroperitoneal:** se desarrolla en la raíz del mesenterio, a la altura de las glándulas suprarrenales, sobre la pared abdominal posterior.
3. **Una cisterna magna de Pecquet:** se origina en el dorso del *saco retroperitoneal*.
4. **Dos sacos ilíacos o posteriores:** se forman cerca de las venas cardinales posteriores (correspondientes al origen de las venas ilíacas).



**Fig 18.1 Sacos linfáticos primarios.**

(Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).



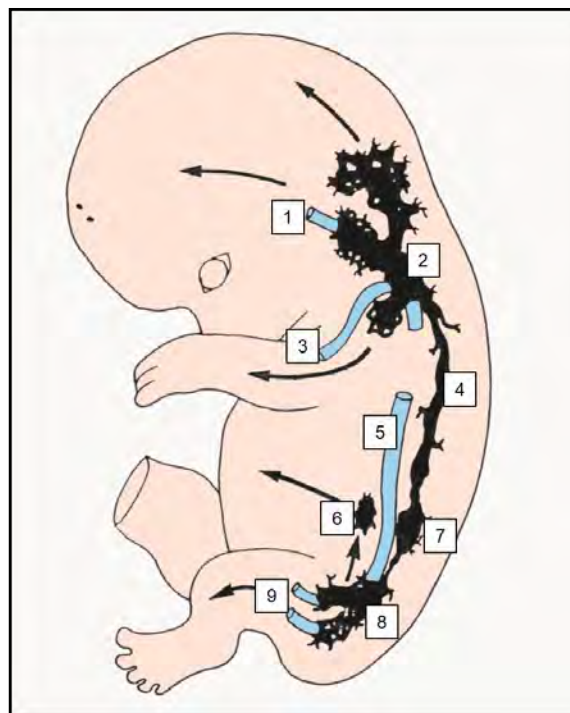
1. Sacos linfáticos yugulares. 2. Venas subclavias. 3. Venas yugulares internas. 4. Conducto linfático derecho. 5. Vena cava superior. 6. Saco linfático retroperitoneal. 7. Cisterna de Pecquet. 8. Sacos linfáticos ilíacos

### VASOS LINFÁTICOS

Los **vasos linfáticos** se interconectan con los **sacos linfáticos**. Entre los sacos yugulares y la cisterna de Pecquet se forman los dos vasos llamados **conductos torácicos primitivos**, los que se comunican entre sí mediante un anastomosis oblicua. El **conducto torácico definitivo** (lado izquierdo) se forma a partir de la porción cefálica del **conducto torácico izquierdo**, porción anastomótica y porción caudal del conducto torácico derecho. El **conducto linfático derecho** se origina a partir de la porción cefálica del conducto torácico derecho.

Desde los **sacos linfáticos primarios** crecen los **vasos linfáticos** que van a drenar las distintas partes del cuerpo (**Fig. 18.2**). A partir de los sacos yugulares se desarrollan vasos hacia la cabeza, el cuello y los miembros superiores. Desde la cisterna de Pecquet y el saco retroperitoneal parten vasos hacia el intestino. Luego, de los sacos ilíacos se desarrollan vasos linfáticos para la parte inferior del tronco y los miembros inferiores.

Los vasos linfáticos menores conducen la linfa desde los tejidos al **conducto torácico** o al **conducto linfático derecho**, y éstos la vuelcan en las venas braquiocefálicas.



**Fig. 18.2 Sistema linfático primitivo.**

(Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

1. Vena yugular interna. 2. Saco linfático yugular. 3. Vena subclavia. 4. Conducto torácico. 5. Vena cava inferior. 6. Cisterna retroperitoneal. 7. Cisterna de Pecquet. 8. Saco linfático ilíaco. 9. Venas ilíacas.

### VÁLVULAS LINFÁTICAS

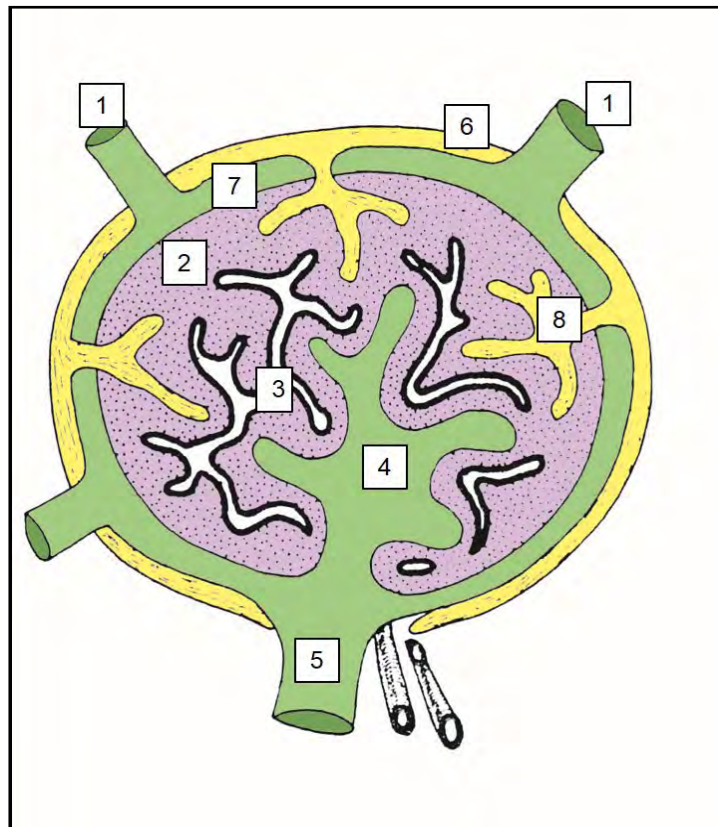
Con respecto a las **válvulas linfáticas**, aparecen al final del segundo mes a nivel de los sacos linfáticos yugulares y en la parte superior del conducto torácico. Durante el quinto mes de la vida fetal se habría formado un **sistema valvular completo** en los linfáticos superficiales y profundos, aunque no estarían del todo desarrollados.

## GANGLIOS LINFÁTICOS

Aparecen durante el tercer mes de la vida intrauterina. Se forman a lo largo de los vasos linfáticos, en plexos que son el resultado de la división de los senos linfáticos primitivos (Fig. 18.3). De esta manera, las células mesodérmicas situadas alrededor de los sacos y vasos, invaden sus paredes y desarrollan una **mallá reticular** de tejido linfático y **senos** por donde circula la linfa. Se ha estructurado un **seno subcapsular o marginal**, en conexión con los **vasos linfáticos aferentes y eferentes**.

El mesénquima forma la **cápsula** que emite **trabéculas** conectivas hacia el interior y se establece la circulación sanguínea del ganglio.

Los linfocitos iniciales provienen de la **médula ósea (linfocitos B)** y del **timo (linfocitos T)**, pero luego maduran en los ganglios linfáticos, ya que la función hematopoyética ganglionar comienza en el feto en el cuarto mes de vida fetal.



**Fig. 18.3 Ganglio linfático en desarrollo.**

(Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

1. Vasos linfáticos aferentes. 2. Tejido linfático. 3. Vasos sanguíneos. 4. Sacos linfáticos medulares. 5. Vasos linfáticos eferentes. 6. Cápsula. 7. Seno subcapsular o marginal. 8. Trabéculas

El desarrollo completo de los ganglios linfáticos se alcanza luego de cierto tiempo, a partir del nacimiento, cuando se diferencian los diferentes **compartimientos**:

**a. Folicular o cortical externo:** **folículos primarios y secundarios** con predominio de centroblastos, centrocitos, linfocitos B y células foliculares reticulares.

**b. Paracortical:** con predominio de linfocitos T, células interdigitadas y vénulas postcapilares

**c. Medular:** **cordones medulares** con linfocitos B, células plasmáticas y macrófagos.

**d. Sinusoidal:** **senos subcapsular, senos corticales y medulares**, con linfocitos pequeños, macrófagos sinusoidales y células endoteliales.

## AMÍGDALAS

### Amígdalas palatinas

En la sexta semana del desarrollo, aparecen los esbozos de las **amígdalas palatinas** (Fig. 18.4 A-B). El *endodermo* del segundo par de bolsas faríngeas origina el *epitelio* de las mismas, el *mesodermo* de los arcos branquiales segundo y tercero aportan *mesénquima*, *cápsula* y *vasos sanguíneos*. A las 20 semanas, nidan los linfocitos provenientes de la médula ósea y del timo, formándose los **nódulos linfoides** y el **tejido linfático difuso**. El *endodermo* prolifera hacia el mesénquima y se forman las **criptas amigdalinas**.

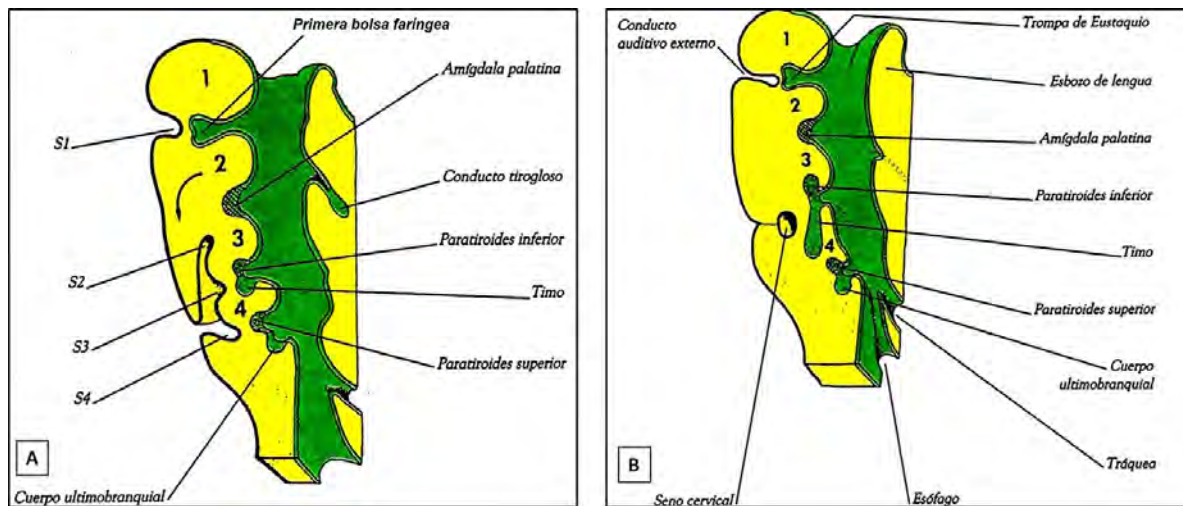


Fig. 18.4 A-B Amígdalas palatinas.

(Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

### Amígdala faríngea (adenoides)

Se forma a partir del *mesodermo del techo de la nasofaringe*. En la *mallá reticular* se alojan linfocitos provenientes de la médula ósea y el timo. Se origina **tejido linfoide difuso** y algunos **nódulos linfoides**.

### Amígdala lingual

Se origina a partir del *mesodermo de la raíz de la lengua* y se desarrolla de modo similar a la amígdala faríngea.

### Amígdala tubárica

Se desarrolla a partir del *mesodermo vecino al primer par de bolsas faríngeas*, en la desembocadura faríngea de la trompa de Eustaquio.

## NÓDULOS LINFÁTICOS Y TEJIDO LINFÁTICO DIFUSO

La piel y las mucosas digestiva, respiratoria, genital y urinaria, originan un **tejido linfático difuso y nodular** (parte central B dependiente y periferia T dependiente) que permiten la defensa frente a las numerosas noxas externas.

## BAZO

Este órgano aparece en la quinta semana de desarrollo intrauterino, como un engrosamiento en la cara izquierda del mesogastrio dorsal (Fig. 18.5). Un grupo de células mesodérmicas que se desarrollan alrededor de los vasos sanguíneos, forman la **cápsula**, las **trabéculas** y la **mallá reticular** donde se sostienen la **pulpa roja** y la **pulpa blanca**, que corresponden al parénquima del bazo.

El bazo origina hematíes, plaquetas y mielocitos entre los meses tercero y sexto de la vida fetal. La linfopoyesis persiste luego del nacimiento.

El tejido linfático aparece prematuramente por **nidación de linfocitos B** provenientes de la **médula ósea** y **linfocitos T del timo**. A los seis meses la **pulpa blanca** esplénica presenta aspecto *nodular*, con *vaina periarteriolar de linfocitos T* y *nódulos de linfocitos B*.

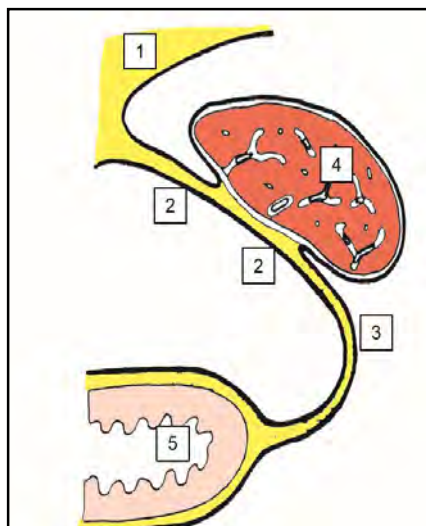


Fig. 18.5 Bazo. (Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

1. Pared dorsal. 2. Mesogastrio dorsal. 3. Ligamento gastroesplénico. 4. Bazo. 5. Estómago

#### TIMO

Se origina en el *endodermo del ala ventral del tercer par de bolsas faríngeas* durante la sexta semana del desarrollo. Cada *esbozo tímico* se alarga y se adelgaza en su porción proximal.

Al final de la séptima semana los esbozos tímicos han emigrado caudalmente para fusionarse en la línea media, arrastrando en su movimiento a las paratiroides inferiores. Las colas de los esbozos tímicos se desintegran (Fig. 18.6).

Queda así constituido un **órgano bilobulado**, que se localiza en el *mediastino anterosuperior*. El *endodermo tímico* origina el **citorretículo**, mientras que el *tejido conectivo derivado de la cresta neural* aporta la **cápsula tímica** y las **trabéculas**, por lo que la ausencia de la cresta neural determina fallas en el desarrollo tímico. A las 9 semanas de gestación, el citorretículo aloja *linfocitos provenientes de la médula ósea (protimocitos)*. Bajo la influencia de las células retículoepiteliales (CRE) del citorretículo, los protimocitos proliferan y se redistribuyen formando las zonas cortical y medular. A las 15 semanas, algunas *células CRE medulares* forman pequeños *corpúsculos de Hassall*.

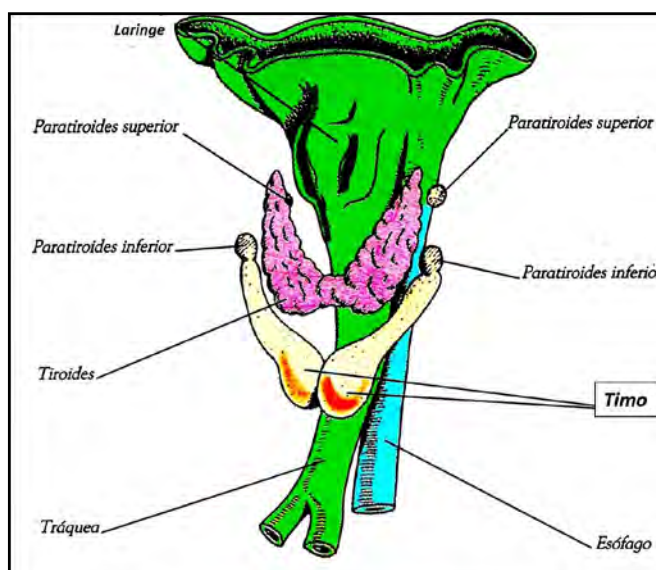


Fig. 18.6 Timo. (Gómez Dumm CLA. Embriología Humana, cap. 20, Cónsole GM).

Se han descrito dos modelos de desarrollo de las células epiteliales tímicas.

El primero se refiere a que *células progenitoras endodérmicas* dan origen a una *célula progenitora tímica* que origina dos células progenitoras epiteliales: *cortical* y *medular*.

El segundo modelo propone que la *célula progenitora endodérmica* origina directamente a los *progenitores epiteliales cortical* y *medular*.

### **Embriología molecular linfática:**

**1. Vasos linfáticos:** se ha demostrado que un subconjunto de células endoteliales venosas se diferencian en *células endoteliales linfáticas* (LEC) que se organizan en sacos linfáticos. Los brotes de estos sacos dan lugar a un plexo primitivo de vasos linfáticos. También se ha informado que los progenitores de LEC, llamados *linfangioblastos*, contribuyen a la formación de vasos linfáticos. La red linfática primitiva se remodela en un patrón jerárquico de vasos colectores iniciales y valvulados. Un conjunto de genes regula el desarrollo linfático.

Los capilares linfáticos ayudan a mantener la homeostasis del líquido tisular al absorber el líquido extravasado y transportarlo de regreso a la circulación venosa a través de vasos linfáticos colectores más grandes. Además, los vasos linfáticos juegan un papel importante en la vigilancia inmune, sirviendo como el principal conducto de antígenos y células presentadoras de antígeno desde la periferia a los ganglios linfáticos, permitiendo así el inicio de la respuesta inmune.

- **Prox1** (gen homeobox 1) que codifica un factor de transcripción homeodominio, fue el primer gen demostrado como esencial para el desarrollo adecuado del sistema linfático. **Prox1** mantiene la identidad linfática también en el organismo adulto y, por lo tanto, es un marcador LEC universal.

La sobreexpresión de **Prox1** es suficiente para dirigir las células endoteliales hacia un destino linfático.

- **Sox18:** se activa por la vía de señalización MAPK/ERK dentro de las venas embrionarias de ratón, induce la expresión de **Prox1** en la misma subpoblación de EC venosas. La pérdida de **Sox18** funcional produce edema.

- **COUP 2 (Coup-TFII)**, también conocido como Nr2f2): promueve la identidad venosa al suprimir la expresión del gen arterial. Más tarde, **Coup-TFII** activa la expresión de **Prox1** en las venas embrionarias de ratón. Además, se descubrió que era necesaria una interacción directa entre **Coup-TFII** y **Prox1** para el mantenimiento de la expresión de **Prox1** durante las primeras etapas de la especificación y diferenciación de células endoteliales linfáticas (LEC).

- **VEGFR-3** (factor de crecimiento endotelial vascular receptor-3) es el principal receptor de tirosina quinasa que impulsa la proliferación y migración de LEC. El activador principal para **VEGFR-3** es el factor de crecimiento endotelial vascular C (**VEGF-C**). Sin embargo, antes de que el VEGF-C pueda señalizar, necesita ser activado por un complejo de proteína extracelular compuesto por colágeno y proteína de dominios EGF. Los receptores VEGF son los principales receptores de señalización para las células endoteliales y, en su mayor parte, son específicos para las mismas.

*Moléculas clave y marcadoras en el desarrollo de los vasos linfáticos:* la expresión de **SOX18** y **COUP-TFII** en las venas embrionarias induce la expresión de **PROX1** en las células endoteliales venosas. Las *células progenitoras* linfáticas que expresan **PROX1** están especificadas para convertirse en *células endoteliales linfáticas* (LEC). Las células endoteliales venosas que expresan **PROX1** emigran tras señales de **VEGFR-C** mediadas por **VEGFR-3**. Se pensó que los vasos linfáticos se desarrollaban a partir de las estructuras linfáticas derivadas de las venas por *linfangiogénesis*. Sin embargo, existe evidencia de que la red linfática mesentérica se ensambla a partir de precursores diferenciales no venosos (linfoesculogénesis). **Figura 18.7** se ve el desarrollo de las LECs.

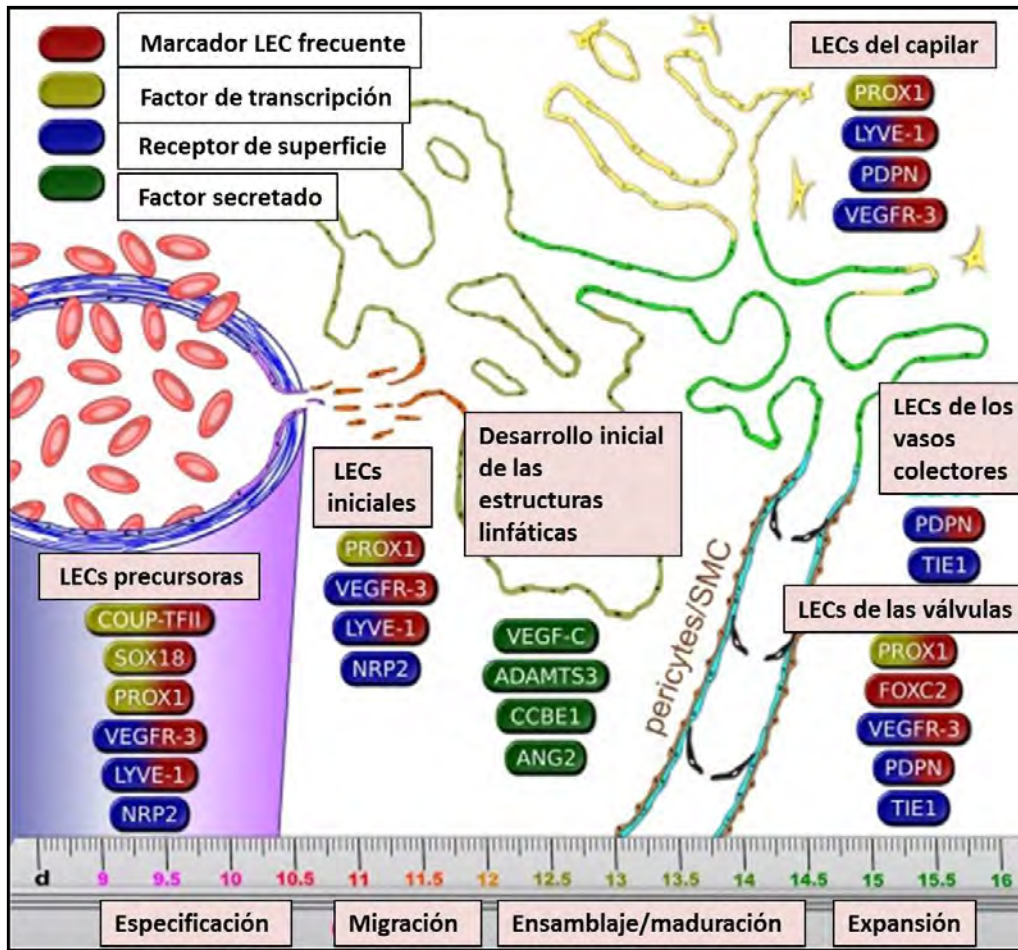


Fig. 18.7 LECs y factores de transcripción (Elsevier).

**2. Ganglios linfáticos (GL):** son esenciales para las interacciones entre las células presentadoras de antígeno y los linfocitos que dan como resultado respuestas inmunes adaptativas que protegen al huésped contra los patógenos invasores. La arquitectura especializada de los GL facilita las interacciones afines entre las células dendríticas cargadas de antígeno y los linfocitos que expresan su receptor específico, así como las interacciones de las células B-T que están en el centro de las respuestas inmunes adaptativas duraderas. Los GL se desarrollan durante la embriogénesis como resultado de una serie de interacciones cruzadas entre un linaje celular hematopoyético llamado células inductoras de tejido linfóide y células estromales de origen mesenquimatoso.

La organogénesis ganglionar resulta de interacciones complejas de redes moleculares y celulares en las que las células progenitoras se especifican, proliferan y diferencian.

Estos eventos secuenciales se organizan mediante moléculas de señalización que activan programas de expresión génica específicos de células progenitoras no comprometidas. Por lo tanto, es concebible que el desarrollo de GL se base en mecanismos similares para la adquisición de la identidad celular (especificación) y que las células mesenquimatosas no comprometidas asuman un destino de GL antes de la proliferación y formación del anágeno. Una vez especificadas, las células mesenquimales participan en conexiones cruzadas con las células linfoides y esto asegura la expansión de GL junto con la diferenciación de células mesenquimales.

**a. Células inductoras de tejido linfóide (LTi):** derivadas de precursores de células linfoides y pertenecientes a la familia de células linfoides innatas. LTi expresan CD45, CD4, receptor de interleuquina-7  $\alpha$ , integrina  $\alpha 4\beta 7$ , activador del receptor de NF- $\kappa$ B (RANK/TRAN-CE-R) y su ligando RANKL/TRAN-CE, linfotóxina  $\alpha 1\beta 2$  (LT1 $\beta 2$ ) y el receptor de quimioquina CXCR5

**b. Células progenitoras mesenquimatosas:** cuyo origen aún no se ha dilucidado. Secretan quimioquina CXC-quimioquina ligando 13 (CXCL13). Las células mesenquimatosas son CD45<sup>-</sup>, receptor de PDGF  $\alpha^+$ , receptor de linfotoxina  $\beta^+$  (LT $\beta$ R), molécula de adhesión celular vascular 1 (VCAM-1<sup>-</sup>) y molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1<sup>-</sup>).

- **Paso 1:** el ácido retinoico producido por las neuronas estimula a las células mesenquimales para que expresen la quimioquina CXCL13.

- **Paso 2:** la expresión de CXCL13 por las células mesenquimales atrae las células inductoras de tejido linfoide (LTi) al sitio donde se desarrollarán los ganglios linfáticos.

Las células LTi se agruparán y podrían señalizarse en trans entre sí a través de RANKL-RANK.

- **Paso 3:** la señalización de RANGO en las células LTi inducirá altos niveles de expresión de LT $\alpha$ 1 $\beta$ 2.

La unión de este último a LT $\beta$ R en las células mesenquimales inducirá la expresión de las moléculas de adhesión celular VCAM-1, ICAM-1 y MAdCAM-1, así como CXCL13, CCL21 y CCL19 para iniciar un ciclo de retroalimentación positiva que atraerá grandes cantidades de LTi células al GL y, por lo tanto, dan como resultado la formación de la estructura de los órganos.

En la **figura 18.x** se observa el desarrollo de los GL:

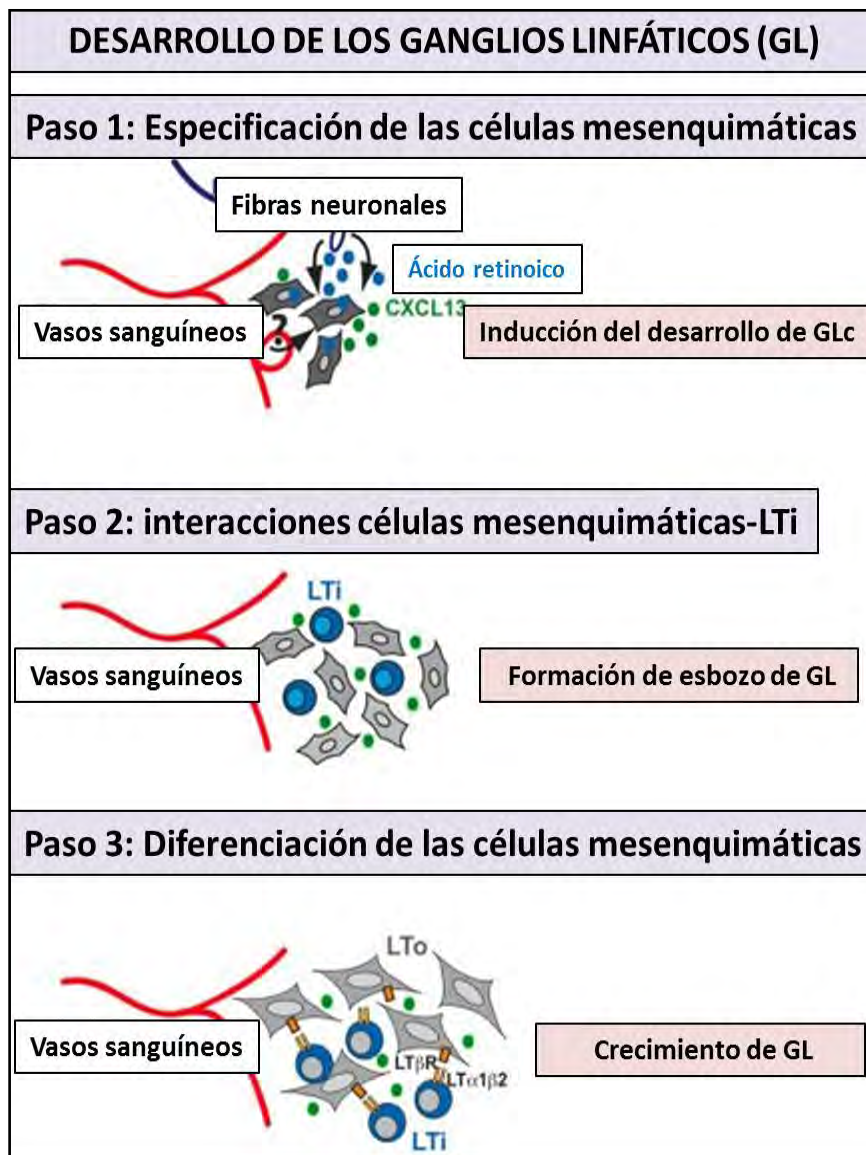


Fig. 18.8 Desarrollo de los GL (Brendolan y col.).

- **Células reticulares marginales (CRM):** se encuentran debajo del seno subcapsular de GL. Estas células estromales expresan MAdCAM-1, CXCL13, VCAM-1, ICAM-1, BP3 y RANK-L y su maduración no parece depender de las señales de las células T o B, pero requieren el compromiso de la ruta de LT, posiblemente por las células LT<sub>i</sub> o su contraparte adulta para mantener las características fenotípicas de estas células.

- **Células dendríticas foliculares (CDF):** se localizan en el centro del folículo de células B y aparecen una semana después del nacimiento. Se originarían en las células progenitoras perivasculares. Se requieren señales derivadas de células B para la maduración de CDF.

- **Células reticulares fibroblásticas (CRF):** población heterogénea de células estromales distribuidas en la zona T de los órganos linfoides secundarios y forman el sistema de conductos, una red de canales ricos en colágeno rodeados de fibroblastos que permiten que las quimioquinas y los antígenos, lleguen a las zonas de células T.

**3. Timo:** las *células epiteliales tímicas* (TEC) son los componentes clave en el microambiente tímico para el desarrollo de células T. Las TEC corticales y medulares, derivan de un progenitor bipotente común y experimentan un desarrollo gradual controlado por múltiples niveles de señales para madurar y desarrollar los *timocitos*.

Miembros de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR), incluido el activador del receptor para NF  $\kappa$  B (RANK), CD40 y el receptor de linfotóxina  $\beta$  (LT $\beta$ ) que controla el microambiente medular tímico y el establecimiento de la auto-tolerancia. Además, los factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), las señales **Wnt** y **Notch** son esenciales para el establecimiento del microambiente tímico funcional. Los factores de transcripción **Foxn1** y el regulador autoinmune (**Air**) son potentes moduladores del desarrollo, la diferenciación y la auto tolerancia de TEC.

En el **cuadro 18.1** se observan las diferencias moleculares entre TEC corticales (cTEC) y TEC medulares (mTEC):

Cuadro 8.1 Células TEC	cTEC (corteza)	mTECs (médula)
Expresión de citoqueratina	K8, K18	K5, K14
Marcador de superficie	Ly51, CD205	UEA-1, CD80
Maduración	MHCII, $\beta$ 5t	MHCII, CD80, Air, TRAs (Ag tejido restringido)
Proteasas	$\beta$ 5t, catepsina-L, TSSP (serinaproteasa)	IFN- $\gamma$ - inducida por $\beta$ 5i, $\beta$ 1i, $\beta$ 2i Catepsina-L, S
Selección de células T	Positivo	Negativo

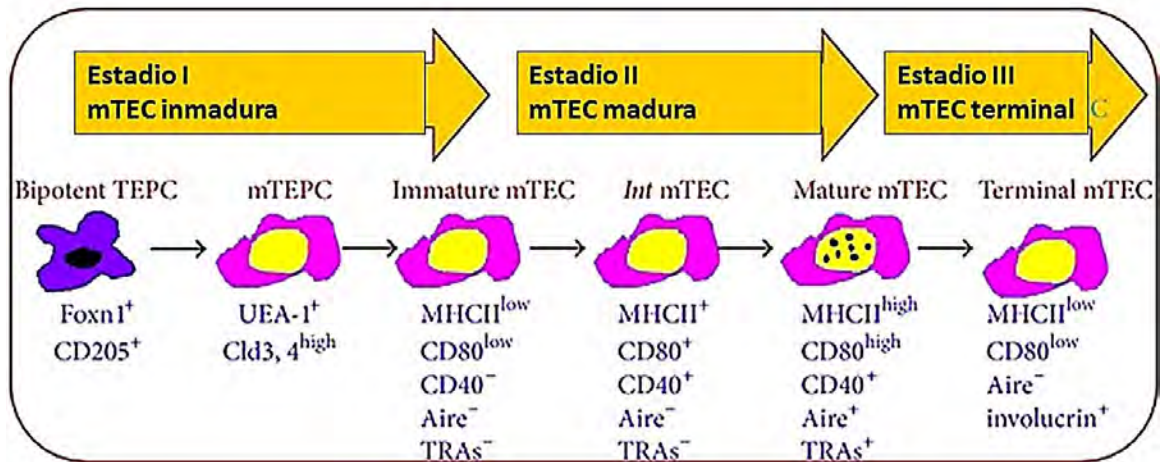
#### Etapas de desarrollo de mTEC y los marcadores relevantes:

El desarrollo de mTEC se divide aproximadamente en 3 etapas: los TEPC CD205<sup>+</sup> se desarrollan primero en *progenitores* específicamente para mTEC caracterizados como alta expresión de claudina-3 y claudina-4 (UEA-1<sup>+</sup> Cld 3,4). Se convierten en mTEC *inmaduros* que expresan UEA-1 pero bajo nivel de MHCII y moléculas coestimuladoras CD80 y CD40.

A medida que las mTEC se desarrollan aún más en la etapa madura media, la expresión de MHCII, CD80 y CD40 se regula al alza pero aún sin expresión de Air y antígenos restringidos a tejidos (TRA). Los mTEC maduros completos expresan altamente MHCII, CD80, Air (UEA-1<sup>+</sup> MHCII<sup>high</sup> CD80<sup>high</sup> Air<sup>+</sup>), así como la regulación al alza de TRA independientes e independientes del air. Finalmente, los mTEC maduros entran en la etapa de diferenciación terminal como Air<sup>-</sup> CD80<sup>int/low</sup> MHCII<sup>low</sup> **involucrina**<sup>+</sup> mTECs.

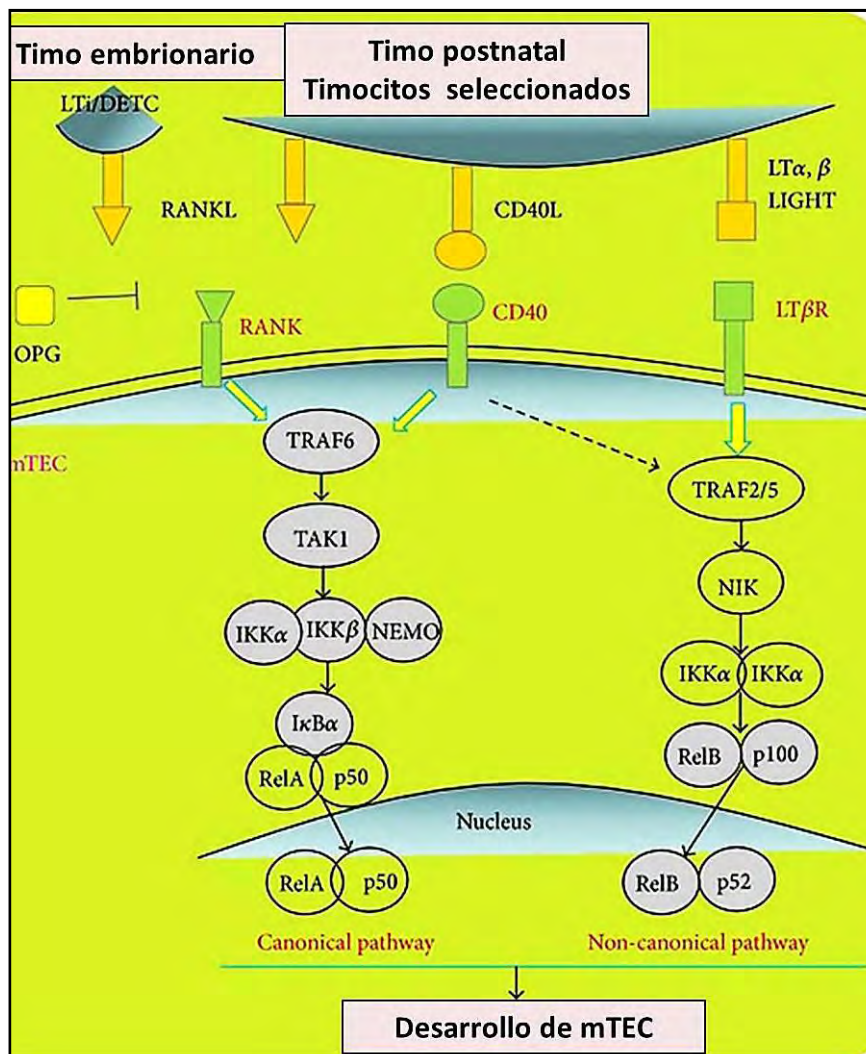


La **figura 18.9** muestra los estadios I, II y III de maduración de las mTEC:



**Fig. 18.9** mTEC (Sun y col.).

La **figura 18.10** presenta los efectos y las vías de señalización de TNFR en las TEC.



**Fig. 18.10** Vías de señalización de las TEC (Sun y col.).

- **TEC y receptor del factor de necrosis tumoral (TNFR):** junto al activador del receptor para NF  $\kappa$  B (RANK), CD40, y las señales del receptor de linfotoxina  $\beta$  (**LT  $\beta$  R**), es especialmente importante para la formación y desarrollo de los mTEC.

En el *timo embrionario*, **RANKL** es proporcionado por **CD4<sup>+</sup> CD3<sup>-</sup>** células inductoras de tejido linfóide (LTi) y células T epidérmicas invariantes **V  $\gamma$  5<sup>+</sup>**, mientras que en el *timo posnatal*, **RANKL**, **CD40L** y **LT  $\beta$  R ligandos LT  $\alpha$** , **LT  $\beta$**  y **LIGHT** se proporcionan de forma exclusiva por células T maduras seleccionadas positivamente. En las vías clásicas **NF-  $\kappa$  B**, el factor 6 asociado a TNFR (**TRAF6**) activa la quinasa activadora de TGF-  $\beta$  1 (**TAK1**), que a su vez activa la IKK complejo compuesto por **IKK  $\alpha$** , **IKK  $\beta$**  y **NEMO**. El complejo IKK fosforila I $\kappa$ B  $\alpha$  para la degradación, lo que lleva a la translocación del complejo RelA/p50 al núcleo. Las vías no clásicas de **NF-  $\kappa$  B** activan **p52/RelB** a través de **TRAF2/5**. **IKK  $\alpha$**  es fosforilada por **NIK**, que a su vez desencadena la degradación parcial de **p100** a **p52** y luego la translocación al núcleo junto con **RelB**.

- **TEC y FGF:** estimulan la timopoyesis y promueven la diferenciación trabajando tanto en timocitos como en TEC. El **FGF8** influye en las TEC indirectamente al regular la supervivencia y diferenciación de las células de la cresta neural. **FGF7** y **FGF10** se conducen principalmente como factores nutricionales que promueven la proliferación TEC pero no la diferenciación. La pérdida de **FGF10** causa defectos en el desarrollo del timo y altera el patrón de expresión de citoqueratina tímica.

- **TEC y Wnt:** los receptores **Wnt** se expresan en mTEC y cTEC y regulan la expresión de **Foxn1**. **Wnt4** controla la timopoyesis y el tamaño del timo. La sobreexpresión de **DKK1**, un inhibidor de **Wnt4** en TEC, conduce a la atrofia tímica.

- **TEC y Watch:** las TEC expresan varios receptores **Notch** y sus ligandos que resultan esenciales para el compromiso y la maduración del linaje de células T.

- **TEC y Foxn1:** su deficiencia provoca un timo atrofiado y regula la diferenciación y la función de mTEC y cTEC en el timo fetal y adulto.

En el proceso de organogénesis del timo participan diferentes genes que codifican para factores transcripcionales: **Hox-a3**, **Pax-1**, **Pax-9**, **Ella-1** y **Foxn-1**. Estos productos génicos son indispensables para desencadenar una cascada de los eventos que incluyen: iniciación, posición, crecimiento, separación y diferenciación del tejido tímico.

El timo provee un microambiente óptimo para el desarrollo de *linfocitos T*.

Las *células CRE subcapsulares o nodrizas y las medulares* tienen origen *ectodérmico* y secretan *timosina*, *timulina* y *timopoyetina*. Las *células CRE corticales* son de origen *endodérmico*. Las CRE subcapsulares reciben *timocitos o linfocitos negativos dobles*, dado que no expresan CD4 y CD8.

Diferentes eventos secuenciales tienen lugar durante este proceso de maduración celular, que incluyen: la recombinación somática y la expresión de los genes para los receptores de células T.

Las moléculas celulares son expresadas sobre los timocitos en maduración, entre las que se encuentran: **c-Kit**, **CD-44**, **CD-25**, **CD-4**, **CD-8** y **CD-3**, las que definen los diferentes estados de maduración de las células T:

- **Pro-T.**

- **Pre-T o doble negativa (CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>-</sup>).**

- **Cortical o doble positiva (CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>).**

- **T inmadura o simple positiva (CD4<sup>+</sup>) o (CD8<sup>+</sup>).**

- **T madura:** emerge a la sangre periférica y va a poblar los órganos linfoides periféricos.

Las CRE corticales hacen la **selección positiva**, al reconocer el antígeno mayor de histocompatibilidad.

Las CRE medulares, junto a las células interdigitadas dendríticas, se encargan de la **selección negativa**, al reconocer los antígenos del receptor de célula T.

La célula madre se diferencia a una célula Pro T doble negativa (CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>-</sup>) que da una célula PreT → célula inmadura doble positiva CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> que diferencia:

1. Célula T con receptor de célula T (RCT) que hace un fuerte reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase II + péptido → LcT CD4<sup>+</sup> → **selección positiva**.

2. Célula T con receptor de célula T (RCT) que hace un fuerte reconocimiento del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) clase I + péptido → LcT CD8+ → **selección positiva**.
  3. Célula que no reconoce CMH I ó II + péptido → apoptosis: muerte por negligencia.
  4. Célula que reconoce CMH I ó II + péptido + péptidos propios → apoptosis → **selección negativa**.
- Quedan formados **LT-CD8 (citotóxicos)** y **LT-CD4 (colaboradores)** que salen a la circulación sanguínea. Un total del 98% de los timocitos van a la *apoptosis*, a través de dichos procesos de selección y luego *colonizan: bazo, amígdalas, nódulos linfoides y tejido linfático difuso de mucosas y piel* (Fig. 18.11).

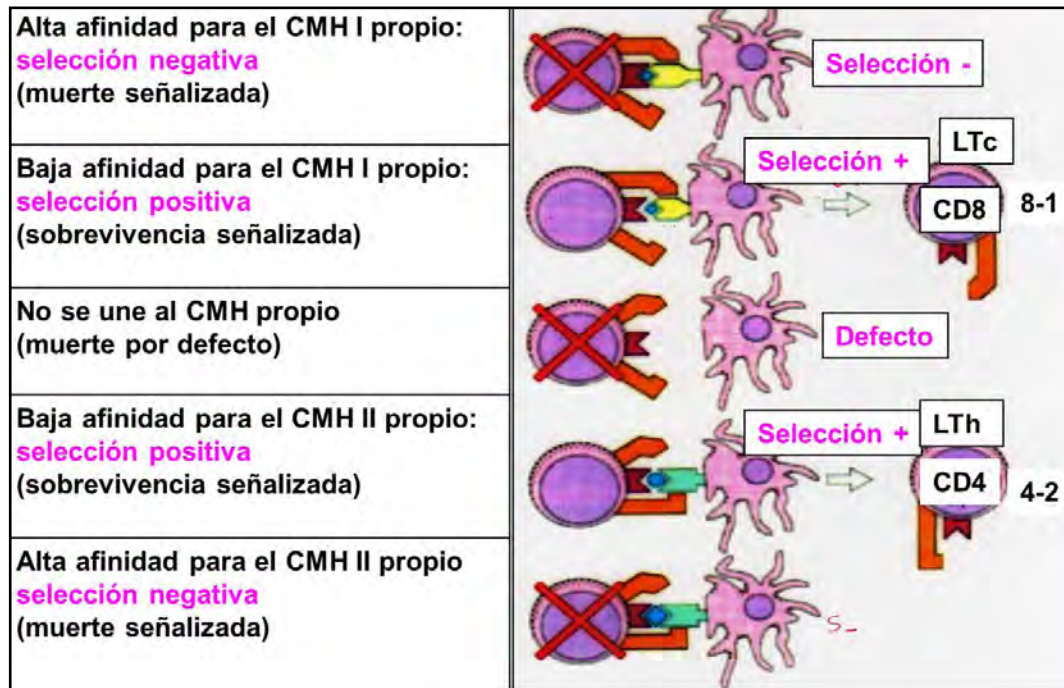


Fig. 18.11 Maduración linfocítica en el timo: LT-CD4 (colaboradores) y LT-CD8 (citotóxicos).  
(Atlas de Histología, Cónsole GM, Vidal MS, 2016).

## Referencias

- Abbas AK, Lichtman AH. Lymphocyte Maturation and Expression of Antigen Receptor Genes. In: Abbas AK, Lichtman AH, ed. Cellular and Molecular Immunology. Philadelphia: Elsevier Saunders p. 129-62, 2005.
- Alders M. et al. Las mutaciones en CCBE1 causan displasia generalizada de los vasos linfáticos en humanos. *Nat Gineta* 41:1272-1274, 2009.
- Anderson G et al. Establishment and functioning of intrathymic microenvironments. *Immunol Rev* 10-27, 2009.
- Aranguren XL et al. El factor de transcripción COUP-TFII es indispensable para el desarrollo venoso y linfático en el pez cebra. *Biochem Biophys Res Commun* 410:121- 126, 2011.
- Benezech C et al. Ontogenia de las células organizadoras del estroma durante el desarrollo de los ganglios linfáticos. *J Immunol* 184:4521-4530, 2010.
- Blackburn CC, Manley NR. Developing a new paradigm for thymus organogénesis. *Nat Rev Immunol* 4:278-89, 2004.
- Blackburn CC, Manley NR. Developing a new paradigm for thymus organogénesis. *Nat Rev Immunol* 4:278-89, 2004.

- Bos FL et al. CCBE1 es esencial para el desarrollo vascular linfático de los mamíferos y mejora el efecto linfangiogénico del factor de crecimiento endotelial vascular C in vivo. *Circ Res* 109:486-491, 2011.
- Brendolan A, Caamaño JH. Diferenciación de células mesenquimales durante la organogénesis de ganglios linfáticos. *Front Immunol* 3:38, 2012.
- Carlson BM. *Human Embryology & Developmental Biology*. St Louis, Mosby-Year Book.
- Cermenati S et al. Sox18 interactúa genéticamente con VegfC para regular la linfangiogénesis en el pez cebra. *Arterioscler Trombo Vasc Biol* 33:1.238-1.247, 2013.
- Cónsole GM, Vidal MS. *Atlas de Histología*. Ed. Journal, 2016.
- Gómez Dumm CLA y col. *Atlas y Texto*. Ed. El Ateneo, 2003.
- Hess E et al. RANKL induce el crecimiento organizado de los ganglios linfáticos mediante la proliferación de células del estroma. *J Immunol* 188:1245-1254, 2012.
- Hib J. 1988. *Embriología Médica*. Ed. El Ateneo. Buenos Aires.
- Itoi M et al. Mesenchymal cells are required for functional development of thymic epithelial cells. *Int Immunol* 19:953-64, 2007.
- Kendall MD. Functional anatomy of thymic microenvironment. *J Anat* 177: 171, 1991.
- Kirby ML and Bockman DE. Cresta neural and normal development: a new perspective. *Anat Rec* 209, 1984
- Liu Y-J et al. TSLP: an epithelial cell cytokine that regulates T cell differentiation by conditioning dendritic cell maturation. *Annu Rev Immunol* 25:193-219, 2007.
- Moore KL and Persaud TVN. *Embriología Clínica*. McGraw-Hill Interamericana.
- Nunes H et al. Foxp3 induction in human and murine precedes the CD4+ CD8+ stage but requires early T-cell receptor expression. *Immunol Cell Biol* 88:523-8, 2010.
- Pansky B, 1985. *Embriología Médica*. Edit. Médica Panamericana. Buenos Aires.
- Schwarz BA et al. Selective thymus settling regulated by cytokine and chemokine receptors. *J Immunol* 178:2008-17, 2007.
- Semo J et al. Development of the lymphatic system: new questions and paradigms. *Development* 143:924-935, 2016.
- Snell RS. *Embriología Médica*. Edit. Mc Graw-Hill Interamericana, México.
- Starr, TK, Jameson SC, Hogquist KA. Positive and negative selection of T cells. *Annu Rev Immunol* 21:139-76, 2003.
- Sun L et al. Thymic epithelial cell development and its dysfunction in human diseases. *Biomed Res Int* :206929, 2014.
- Uehara S et al. A role for CCR9 in T lymphocyte development and migration. *J Immunol*. 168:2811-9, 2002.
- Vellguth S, van Gaudecker B, Muller HK. The development of the human spleen. *Cell Tissue Res* 242: 579, 1985.
- Wurbel MA, Malissen B, Campbell JJ. Complex regulation of CCR9 at multiple discrete stages of T cell development. *Eur J Immunol* 36:73-81, 2006.

HISTOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA  
DEL SISTEMA LINFÁTICO

El sistema linfático presenta órganos linfoides (Fig. 19.1):

**Primarios:** timo y médula ósea.

**Secundarios:** ganglios linfáticos, bazo y amígdalas.

1. **Timo:** órgano linfoepitelial que permite la *diferenciación de los linfocitos T* (colaboradores: CD4+ y citotóxicos: CD8+).

2. **Ganglios linfáticos:** estructuras arriñonadas con un borde convexo por donde entran los vasos linfáticos aferentes y un hilio con salida de vasos linfáticos-sanguíneos eferentes. Cumplen funciones de *filtrado e inmunidad celular y humoral*.

3. **Bazo:** funciones de *inmunidad celular y humoral, filtra la sangre y destruye hematíes y plaquetas*.

4. **Amígdalas (faríngeas, palatinas y linguales):** tejido linfoide en mucosas (criptas: epitelio y conectivo subepitelial) con *nódulos linfáticos e infiltrados difusos* que drenan hacia los *vasos linfáticos eferentes*.

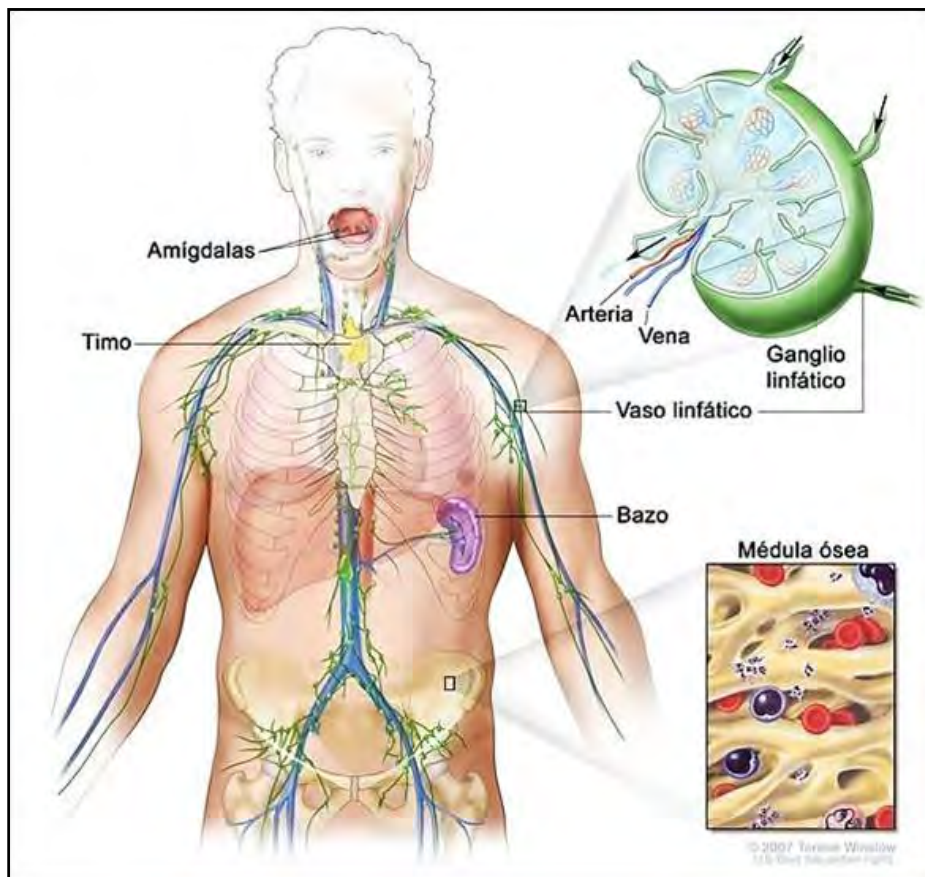


Fig. 19.1 Sistema linfático: órganos linfáticos primarios y secundarios (pinterest).

**HISTOLOGÍA:**

En el **cuadro 19.1** puede observarse:

a. *Tejido linfoide asociado a mucosas (MALT):* digestiva (**GALT**), respiratoria (**BALT**), g $\acute{e}$ nito-urinarria.

b. *Tejido linfoide asociado a piel (SALT).*

Adem $\acute{a}$ s, se se $\acute{n}$ alan los **órganos linfoides primarios:** timo, médula ósea y **secundarios:** ganglios linfáticos, bazo y amígdalas.

<b>TEJIDO LINFOIDE</b>	<b>ASOCIADO A MUCOSAS (MALT)</b>	TUBO DIGESTIVO (GALT)
		VÍA RESPIRATORIA (BALT)
		VÍA GÉNITO-URINARIA
		PIEL (SALT)
<b>ÓRGANOS LINFOIDES</b>	<b>PRIMARIOS</b>	MÉDULA ÓSEA
		TIMO
	<b>SECUNDARIOS</b>	GANGLIOS LINFÁTICOS
		BAZO
		AMÍGDALAS

**Cuadro 19.1** Tejido linfoide y órganos linfoides (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

El **cuadro 19.2** muestra las células del tejido linfoide y sus subtipos: nodular: solitario y en placas; primario y secundario; difuso.

<b>TEJIDO LINFOIDE</b>	<b>CÉLULAS</b>	<b>DE SOSTÉN</b>	RETICULARES
			LINFOCITOS (LcT: colaboradores y citotóxicos, LcB, NK)
		<b>DEL SISTEMA INMUNE</b>	PLASMOCITOS
			MONOCITOS
			MACRÓFAGOS
			NEUTRÓFILOS
			EOSINÓFILOS
			BASÓFILOS
			CÉLULAS DE LANGERHANS
			CÉLULAS DENDRÍTICAS
	CÉLULAS RETÍCULO-EPITELIALES		
	<b>NODULAR</b>	SOLITARIO	
		EN PLACAS	
		PRIMARIO	
SECUNDARIO			
<b>DIFUSO</b>			

**Cuadro 19.2** Tejido linfoide (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

**1. Timo:** está compuesto de **dos lóbulos** y un **istmo** (fig. 19.2).

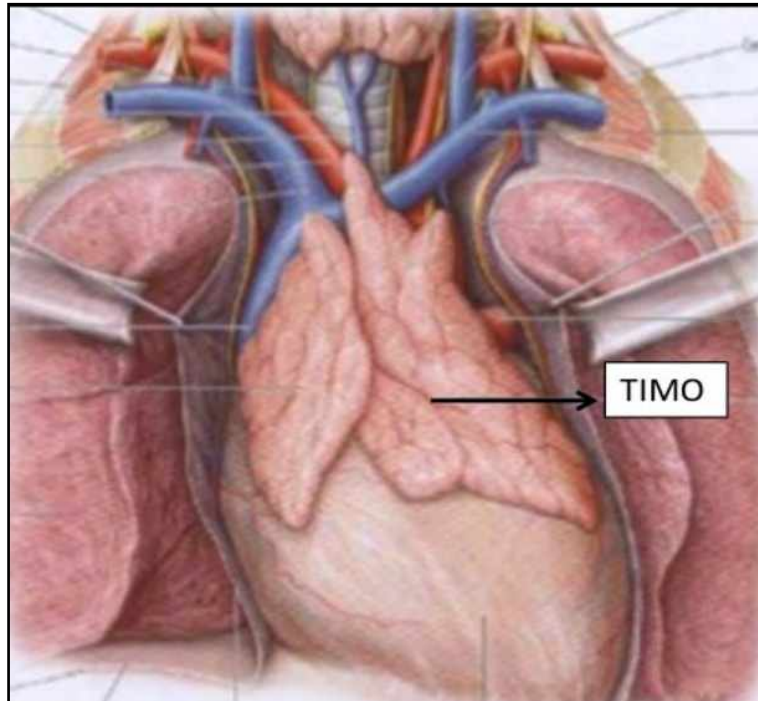


Fig. 19.2 Anatomía de timo (slideshare).

**Timo:** es un órgano *linfoepitelial primario* ubicado en el mediastino anterosuperior que involuciona en la pubertad y permite la **diferenciación de los linfocitos T** (colaboradores: CD4+ y citotóxicos: CD8+). El timo se muestra muy activo en los períodos neonatal y preadolescente, alcanzando mayor tamaño. A principios de la adolescencia, el timo empieza a atrofiarse y el estroma tímico es reemplazado por tejido adiposo. No obstante, la formación de linfocitos continúa durante toda la vida adulta.

- **Estroma:** *cápsula conectiva con tabiques* que forman *lobulillos* incompletos y armazón retículoepitelial. Histogénesis: fibroblastos y fibras reticulares: mesodermo.

- **Parénquima:** **corteza** rica en *linfocitos* (escasas *células retículoepiteliales*: CRE) y **médula** con pocos linfocitos y predominio de CRE que forman los *corpúsculos de Hassall*. Histogénesis: Células inmunes (médula ósea): mesodermo.

*Células retículoepiteliales (CRE):* neuroectodermo. Hay 6 tipos de *células CRE*: I, subcapsulares, II: corticales, III y IV: córticomedulares, V: medulares, VI: corpúsculos de Hassall. Las CRE secretan *hormonas tímicas*.

**Barrera hematotímica:** los *capilares sanguíneos corticales* (células endoteliales con membranas basales) están rodeados por *prolongaciones de células retículoepiteliales* constituyendo la *barrera hematotímica*. La **linfopoyesis** se esquematiza en la **figura 19.3**.

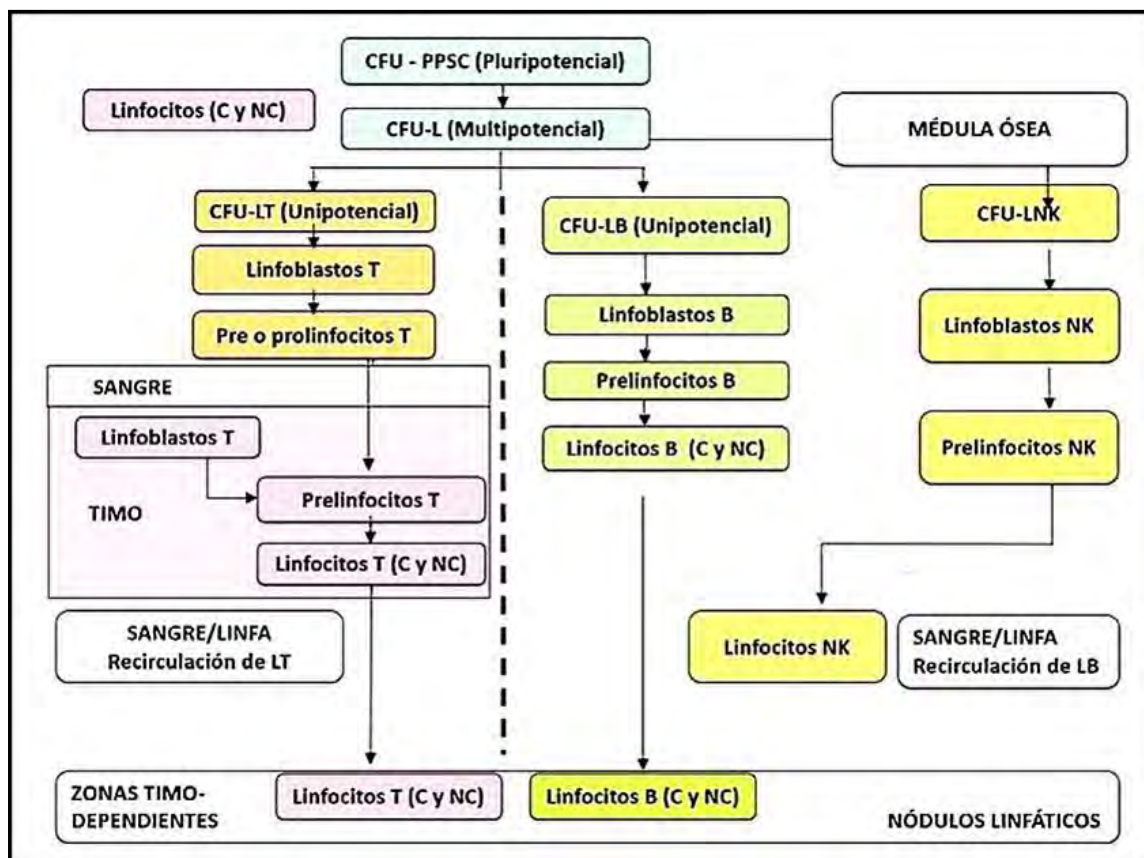


Fig. 19.3 Linfopoyesis (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

Los linfocitos en desarrollo se denominan *timocitos* y son de origen hematopoyético.

Las células estromales incluyen a las CRE, así como a células dendríticas. Las CRE permiten la selección de un repertorio de células T funcionales y autotolerantes. Por lo tanto, uno de los objetivos más importantes del timo es la inducción de la *tolerancia central*.

Los linfocitos se originan en la médula ósea, van a sangre/linfa y colonizan los ganglios linfáticos y los tejidos linfoides T/B dependientes.

Las **células pluripotenciales CFU-PPSC** de médula ósea inducen la formación de **células CFU-L multipotenciales** que dan ramas **unipotenciales: CFU-LT, CFU-LB y CFU-NK**.

1. CFU-LT → linfoblastos T → prelinfocitos T → linfocitos T (C y NC: comprometidos y no comprometidos) en timo y linfocitos T (C y NC) en sangre, linfa, tejidos T-dependientes.

2. CFU-LB → linfoblastos B → prelinfocitos B → linfocitos B (C y NC) en sangre, linfa y tejidos B-dependientes (recirculación de LB).

3. CFU- LNK → linfoblasto NK → prelinfocitos NK → linfocitos NK en sangre y linfa.

La **figura 19.4** muestra un extendido de sangre: los linfocitos muestran un núcleo esférico basófilo y una delgada banda citoplasmática periférica.



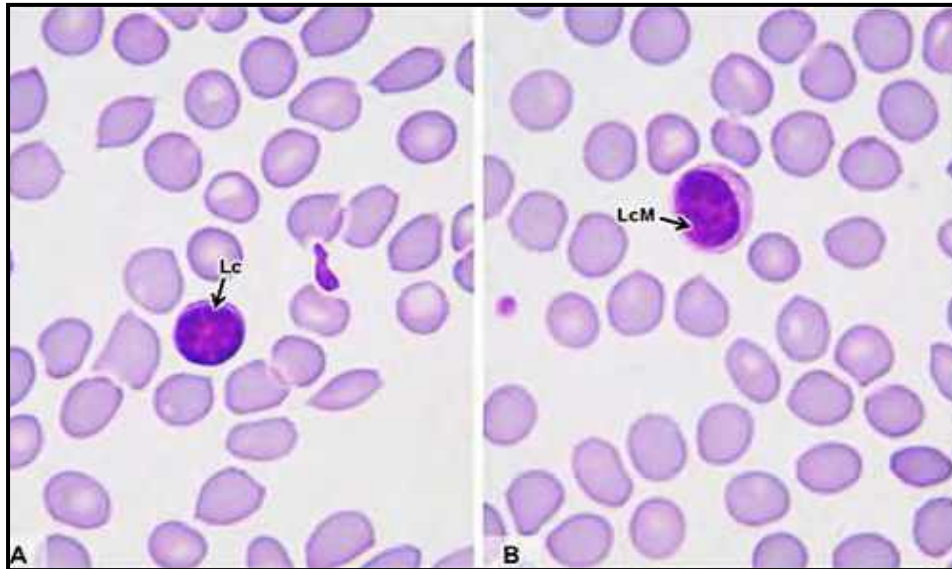


Fig. 19.4 Extendido de sangre. Linfocito mediano (LcM).

(Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

- **Linfocitos B:** 15% del total, vida media variable, receptores para inmunoglobulinas (Ig) y moléculas de superficie del complejo mayor de histocompatibilidad II (CMH II). Son presentadores de antígenos (Ag), se blastizan a inmunoblastos y representan la **inmunidad humoral**. Hay **LB efectores** y **LB memoria**.

- **Linfocitos T:** 80% del total y vida media larga. En su superficie se detectan receptores T (RCT) y producen linfoquinas. Representan la **inmunidad celular**. Hay **LT efectores** (CD4 y CD8), **supresores** y **memoria**.

- **Linfocitos NK** (asesinos naturales): 5% del total y vida media variable. No tienen marcadores de superficie. Atacan células neoplásicas, virus y bacterias intracelulares e inducen *apoptosis*.

Los linfocitos representan el 35% de los leucocitos. En la **figura 19.5** se detallan características de los mismos.

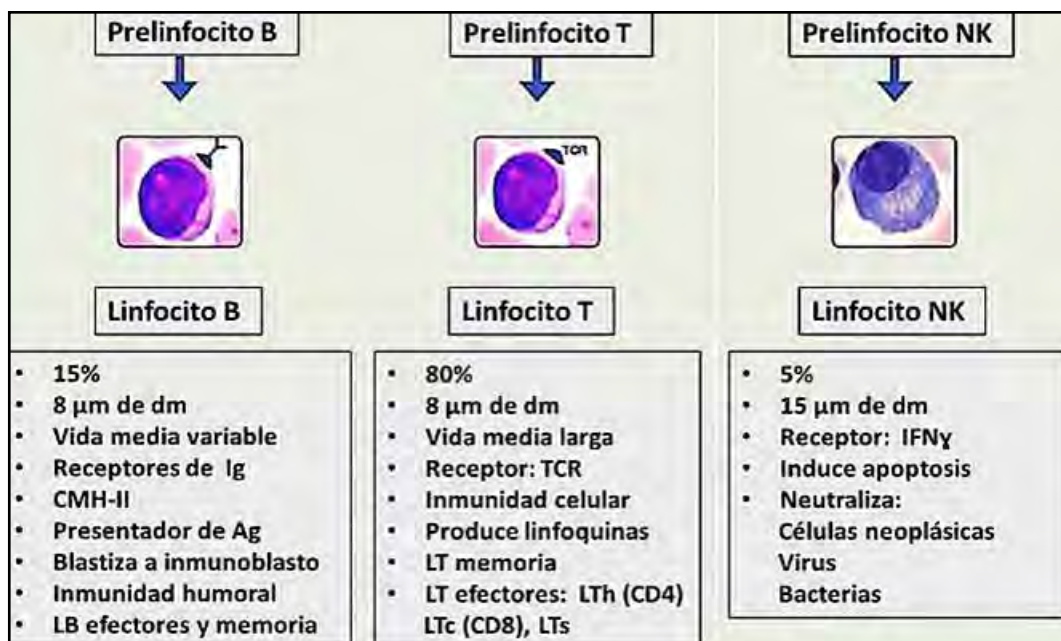
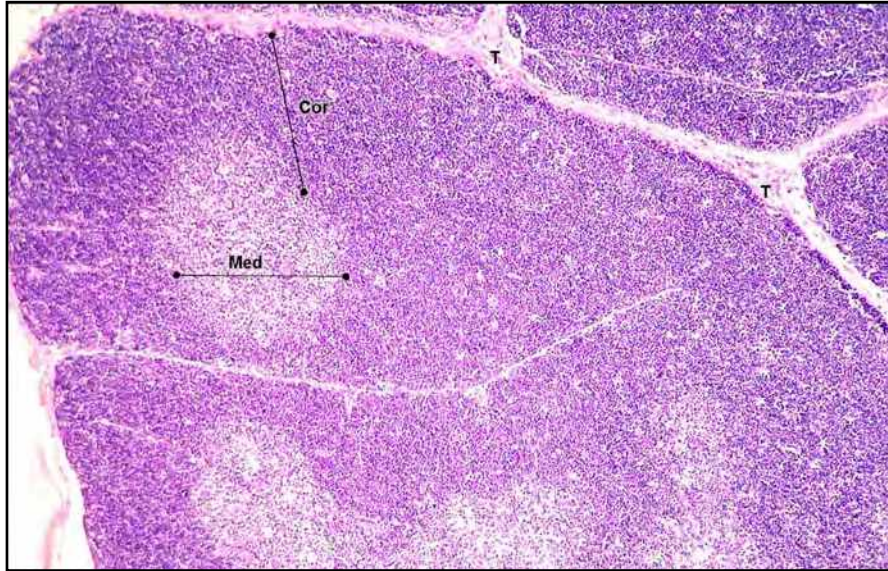


Fig. 19.5 Tipos de linfocitos: LB, LT y LNK (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

El timo se halla dividido en *seudolobulillos* por las *trabéculas* de tejido conectivo que parten de la *cápsula* circundante.

Cada *seudolobulillo* presenta:

- *Corteza* con numerosos timocitos (LT en maduración) con gran basofia.
- *Médula* eosinófila clara con predominio de CRE (**fig. 19.6**).

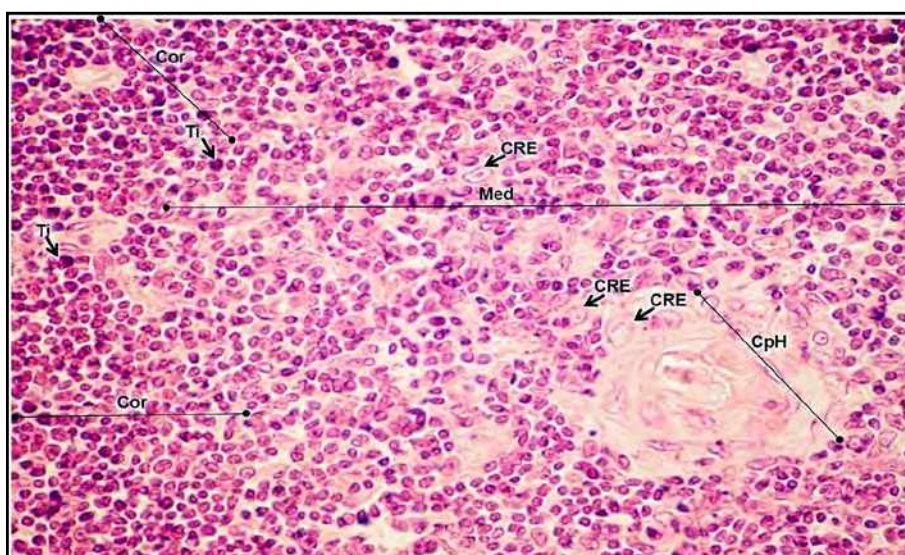


**Fig. 19.6** Corteza y médula tímica. Trabéculas (T); corteza → (Cor); médula (Med). H-E 300x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

A nivel de la *corteza* periférica hay predominio de *timocitos* con núcleos hiper cromáticos y CRE (tipos I, II y III).

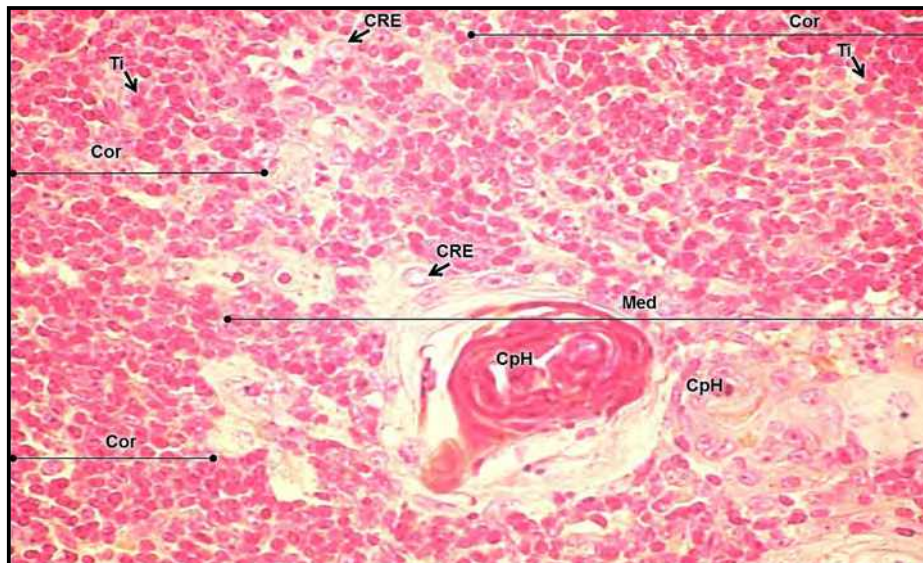
En *médula* (Med) central hay CRE (tipos IV-V), pocos timocitos, macrófagos y células dendríticas. *Corpúsculo de Hassall* con CRE (tipo VI) eosinófilas concéntricas.

La **fig. 19.7** corteza y médula con sus tipos celulares.



**Fig. 19.7.** Timo. Corteza (Cor): predominio de *timocitos* → (Ti) y *médula* (Med): *células reticuloepiteliales* (CRE); *corpúsculo de Hassall* (CpH). H-E 600x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **figura 19.8** muestra un seudolobulillo tímico con una *corteza* que presenta gran número de *timocitos* y una *médula* con predominio de CRE. En la médula se ven *corpúsculos de Hassall* eosinófilos y queratinizados a nivel central (queratohialinos).



**Fig. 19.8.** Corteza (Cor) con timocitos (Ti) y médula (Med) con predominio de células reticuloepiteliales (CRE); corpúsculos de Hassall (CpH) eosinófilos. Mallory-Azán 600x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

En la **figura 19.9** se esquematiza la diferenciación de linfocitos T mediante la **selección positiva** y la **selección negativa** que se producen en el timo.

Célula madre → célula ProT doble negativa: CD4<sup>-</sup>/CD8<sup>-</sup> → célula Pre T → Célula T: fuerte reconocimiento de CMH clase I + péptido → Célula T: RCT: fuerte reconocimiento de CMH clase II + péptido  
 → Selección positiva: LcT: CD4<sup>+</sup> (colaboradores).  
 → Selección negativa: LcT: CD8<sup>+</sup> (citotóxicos).  
 → Célula T inmadura doble positiva: CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>  
 → No reconoce CMH clase I/II + péptido → apoptosis (falla selección positiva).  
 → No reconoce CMH clase I/II + péptidos propios → apoptosis (selección negativa).

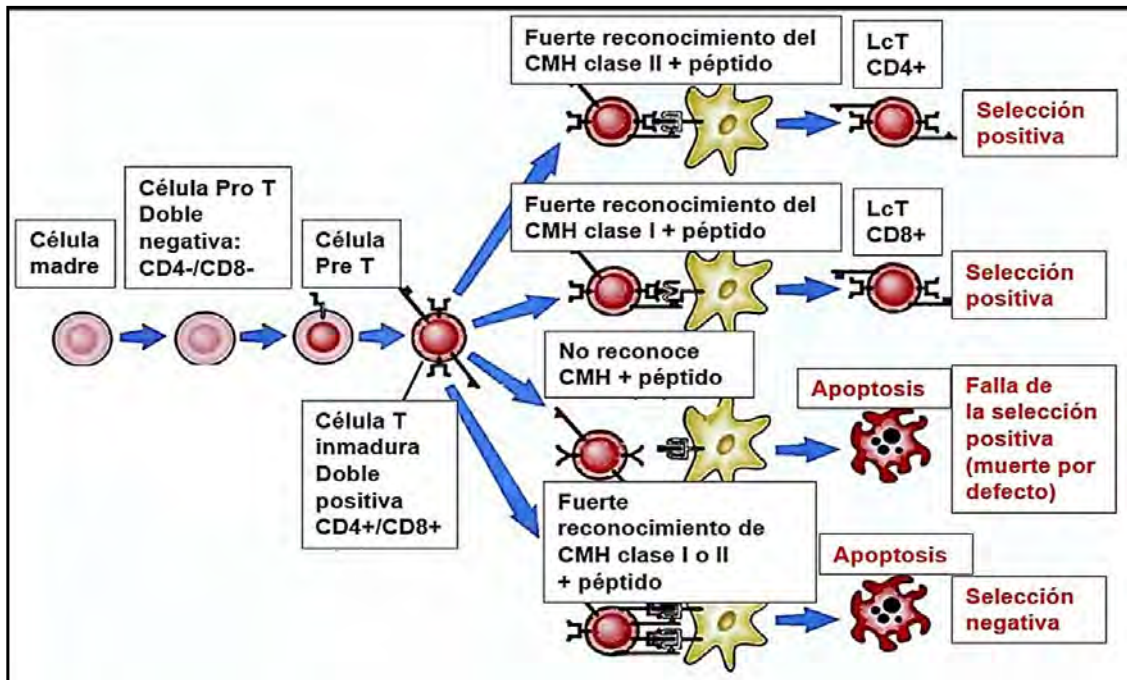


Fig. 19.9. Timo: selección positiva y negativa → LT citotóxicos (CD8+) y LT colaboradores (CD4+). CMH: complejo mayor de histocompatibilidad I y II (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

**2. Ganglios linfáticos:** estructuras arriñonadas con borde convexo por donde entran los vasos linfáticos aferentes y un hilio con salida de vasos linfáticos-sanguíneos eferentes, ubicados en el trayecto de la circulación linfática. Cumplen funciones de *filtrado e inmunidad celular y humoral*.

**Estroma:** una *cápsula* conectiva con *fibras trabéculas* y un armazón conectivo reticular formado por las *células y fibras reticulares*.

**Parénquima: compartimientos:**

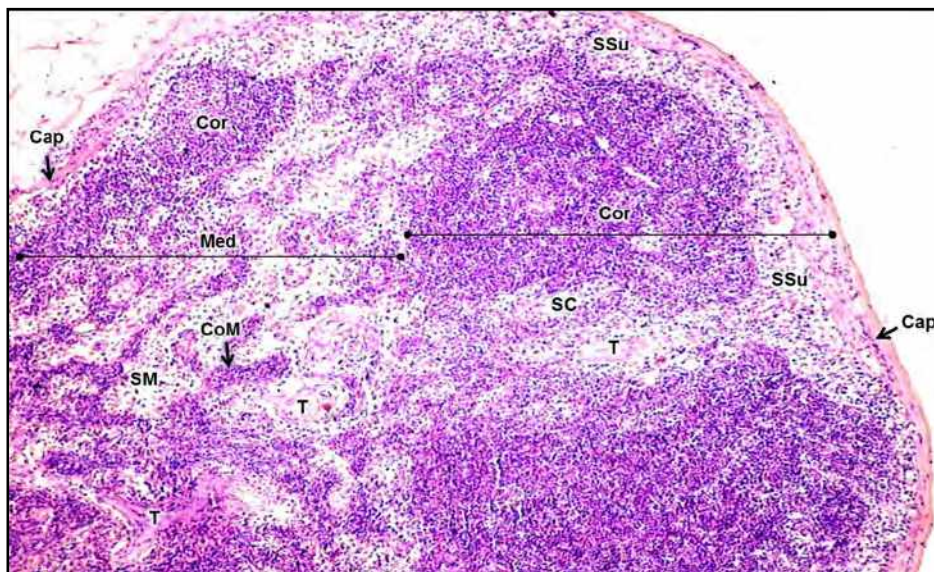
**A. Cortical o folicular (área B-dependiente):** presenta *nódulos o folículos linfáticos* con *centros germinativos* activos: células foliculares dendríticas, centroblastos, centrocitos, linfocitos B y plasmocitos.

**B. Paracortical (área T-dependiente):** *difusa* con células interdigitadas, linfocitos T, vénulas postcapilares de epitelio cuboideo alto que es atravesado por los linfocitos sanguíneos para llegar a la paracortical.

**C. Medular:** con *cordones linfáticos*: predominio de LB, plasmocitos, macrófagos.

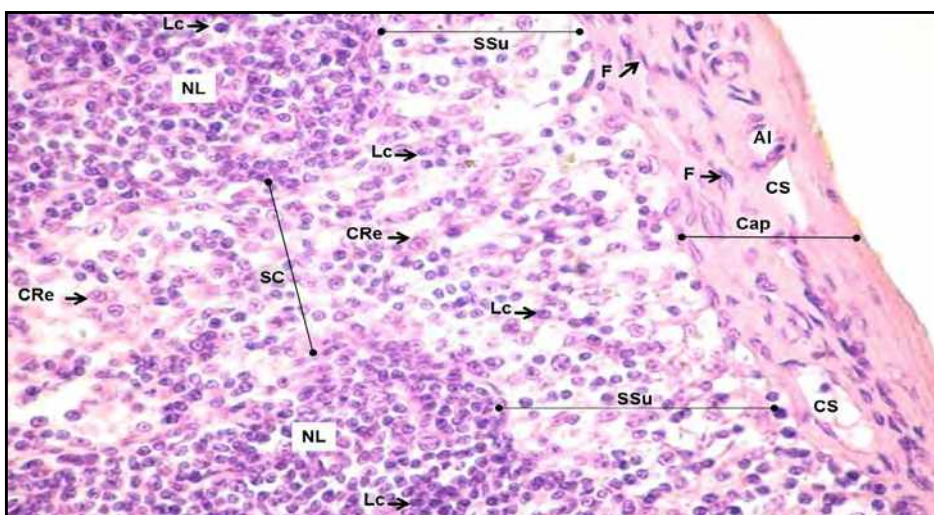
**D. Sinusoidal:** la linfa circula por: los vasos linfáticos aferentes → *senos subcapsulares* → *senos corticales* → *senos medulares* con células endoteliales y macrófagos.

En la **figura 19.10** se muestra la *cápsula* de tejido conectivo denso con *trabéculas* incompletas corticales y medulares que no son continuas, por lo que forman pseudolobulillos. Se reconoce una *corteza* bien *basófila* que presenta un área externa folicular y un área interna difusa o paracortical. La *médula* central más clara se organiza en *cordones medulares*. Compartimiento sinusoidal: la linfa llega al ganglio por los *vasos linfáticos aferentes* → *seno subcapsular* (SSu) marginal → *senos corticales* (SC) o *trabeculares* → *senos medulares* (SM) → *vasos linfáticos eferentes*.



**Fig. 19.10 Ganglio linfático.** Cápsula (Cap) y trabéculas (T); corteza (Cor); médula (Med) con cordones medulares (CoM). H-E 400x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

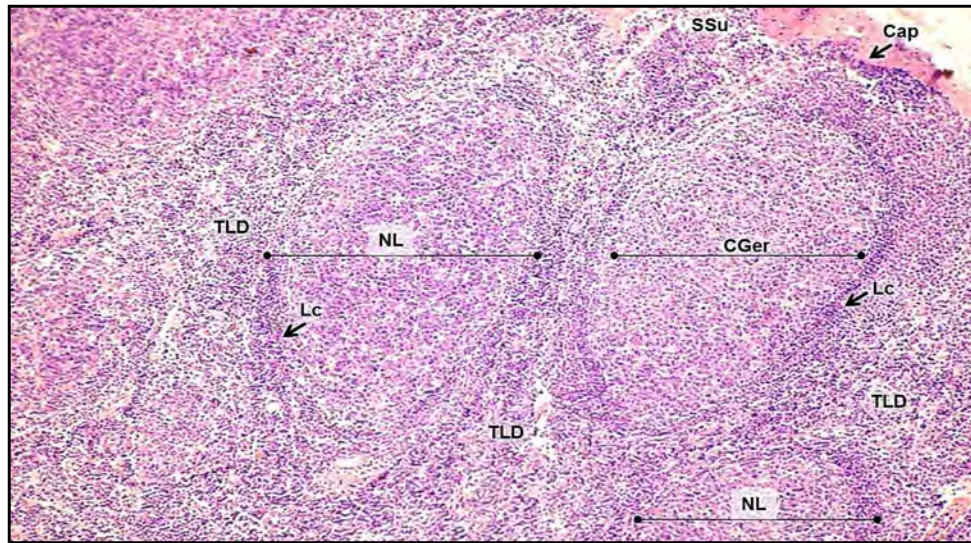
La **figura 19.11** presenta *cápsula* de tejido conectivo denso con *fibroblastos*, *arteriola* y *capilares sanguíneos*. El *seno subcapsular* y el *seno cortical* tienen un revestimiento endotelial que se continúa con la cápsula y presentan en su luz *células reticulares* con núcleos grandes de cromatina laxa, *macrófagos*, *linfocitos* con núcleos hiper cromáticos y *fibras reticulares*. Se detectan dos *nódulos linfáticos* con numerosos *linfocitos*.



**Fig. 19.11. Ganglio linfático.** Cápsula (Cap) con *fibroblastos* (F), *arteriola* (Al) y *capilares sanguíneos* (CS); *seno subcapsular* (SSu); *seno cortical* (SC); *células reticulares* (CRe), *linfocitos* (Lc); dos *nódulos linfáticos* (NL) con numerosos *linfocitos* (Lc). H-E 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **figura 19.12** muestra la corteza externa reactiva con varios *nódulos linfáticos* (estroma de células y *fibras reticulares*) que presentan *centros germinativos* con una corona periférica basófila (manto) de *linfocitos pequeños* y una zona central clara con una población *linfocitaria* (LcB inmaduros) que se dife-

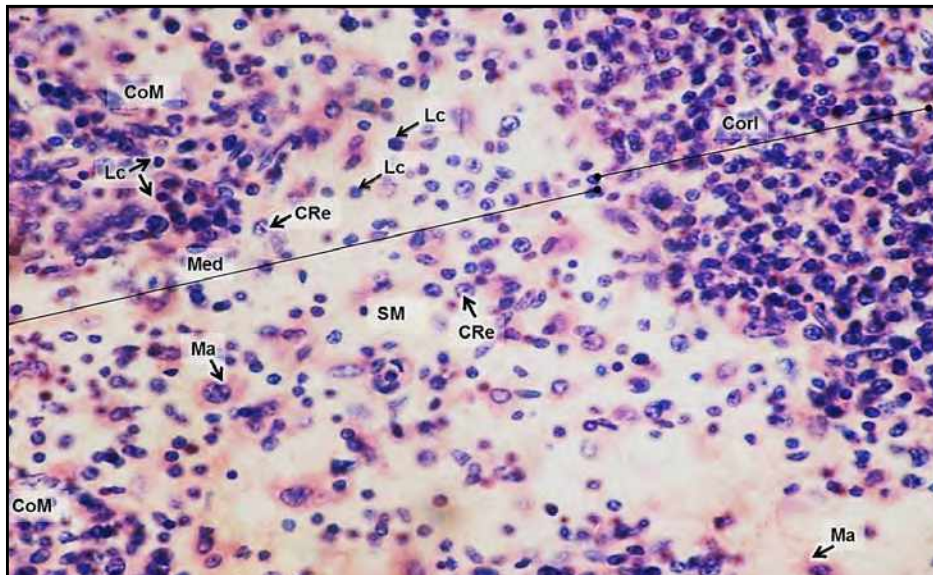
rencia cuando se expone al antígeno. Entre los folículos se ve *tejido linfoide difuso*. En el ángulo superior derecho se observan sectores de la *cápsula* y del *seno subcapsular*.



**Fig. 19.12. Ganglio linfático.** Nódulos linfáticos (NL) con *centros germinativos* (CGer); *tejido linfoide difuso* (TLD); sectores de la *cápsula* (Cap) y del *seno subcapsular* (SSu). H-E 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **figura 19.13** presenta áreas de *corteza interna o paracortical* y *médula* en cuyo *seno medular central* hay *linfocitos*, *células reticulares* y *macrófagos*.

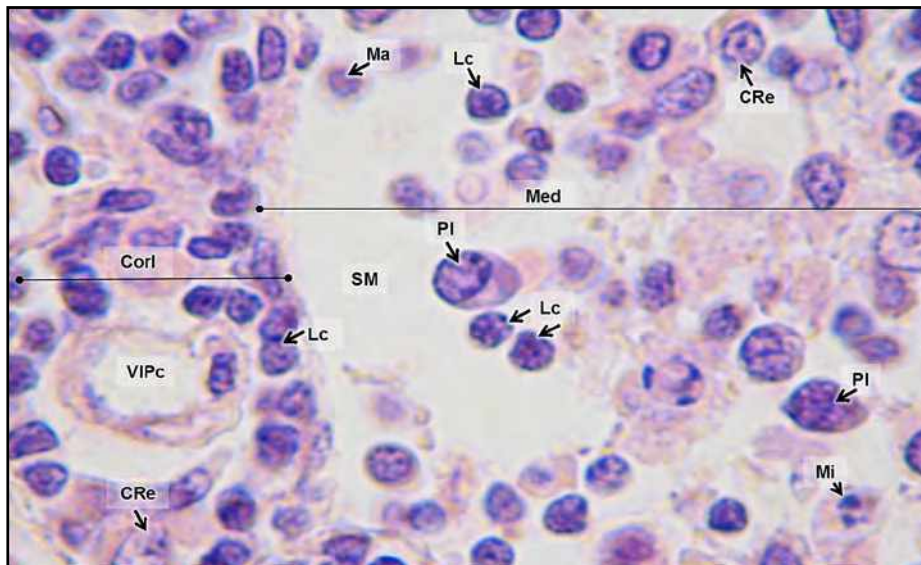
Se observan sectores que muestran varios *cordones medulares* con numerosos *linfocitos* y escasas *células reticulares*.



**Fig. 19.13 Ganglio linfático.** *Corteza interna* (CorI) o *paracortical* y *médula* (Med) en cuyo *seno medular* (SM) hay *linfocitos* (Lc), *células reticulares* (CRe) y *macrófagos* (Ma); *cordones medulares* (CoM) con numerosos *linfocitos* (Lc) y escasas *células reticulares* (CRe). H-E 800x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

Tercio izquierdo de la microfotografía: se ve *corteza interna* con una *vénula poscapilar*, numerosos *linfocitos* y *células reticulares* con núcleos característicos.

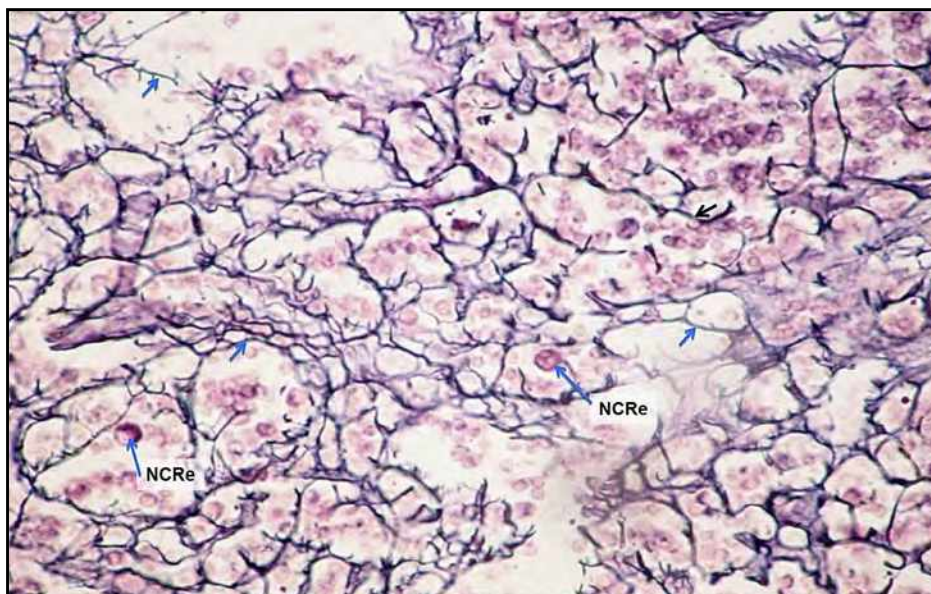
Dos tercios derechos: se observa *médula* con un *seno medular* con *plasmocitos*, *linfocitos*, *macrófago* y una *célula en mitosis* (telofase) (Fig. 19.14)



**Fig. 19.14 Ganglio linfático.** Corteza interna (CorI) con una *vénula poscapilar* (VIPc); numerosos *linfocitos* (Lc) y *células reticulares* (CRe); *médula* (Med) que muestra el *seno medular* (SM) con *plasmocitos* (PI), *linfocitos* (Lc), *macrófago* (Ma) y una *célula en mitosis* (Mit). H-E 1000x  
(Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

En la **figura 19.15** se ve el estroma de un ganglio linfático.

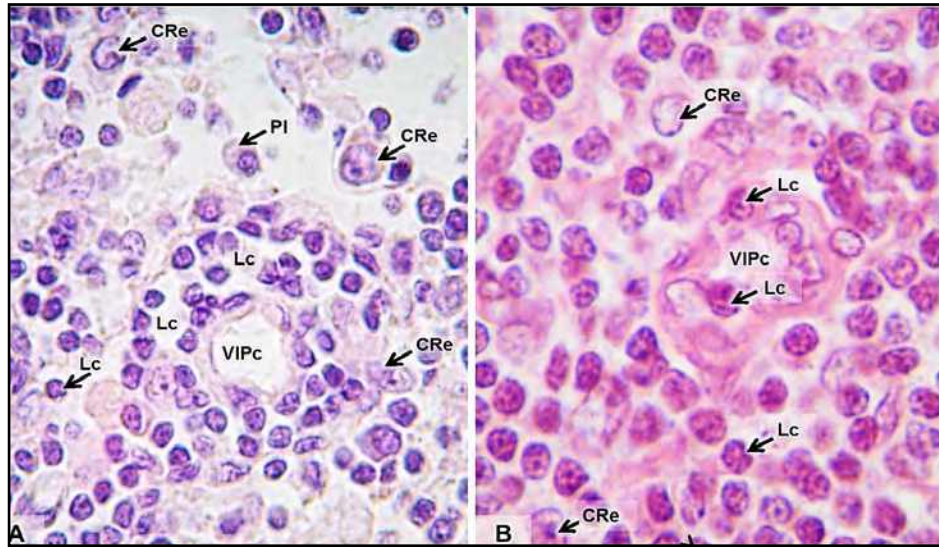
Se aprecia una red anastomótica irregular de *fibras reticulares* (flechas) teñidos con impregnación argéntica de Del Río Hortega y algunos *núcleos de células reticulares* redondeados (Fig. 19.15).



**Fig. 19.15 Ganglio linfático.** *Fibras reticulares* (flechas) y *núcleos de células reticulares* (NCRE) redondeados. Doble impregnación de Del Río Hortega 800x  
(Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

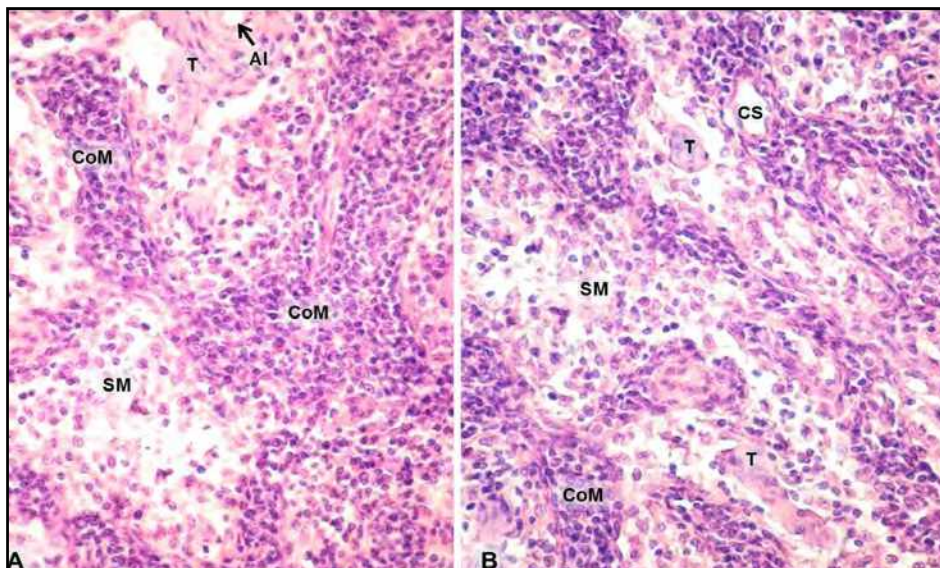
La **figura 19.16 A-B**. Ambas imágenes muestran la *corteza interna* o paracortical con una *vénula poscapilar* en corte transversal, con *endotelio cuboideo alto* cuyos núcleos son pálidos por lo que contrastan con los núcleos hiper cromáticos de los *linfocitos* circundantes. También se ven *células reticulares* de grandes núcleos claros con nucléolos visibles.

En **A** se observa un gran número de *linfocitos* vecinos a la pared venular y un plasmocito. En **B** se distinguen *linfocitos* que provienen de la circulación y atraviesan la pared de la vénula poscapilar.



**Fig. 19.16 A-B.** Corteza interna (CorI) o paracortical con una *vénula poscapilar* (VIPc); *linfocitos* (Lc) circundantes; *células reticulares*. **A.** Gran número de *linfocitos* (Lc) vecinos a la pared venular y un plasmocito (PI). **B.** *Linfocitos* (Lc) que atraviesan la pared de la vénula poscapilar. H-E A. 900x. B. 1000x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **figura 19.17 A-B** Las imágenes **A** y **B** presentan dos sectores de la médula ganglionar: *cordones medulares*, con numerosos LB, macrófagos, células dendríticas, plasmocitos y *senos medulares*. El estroma de sostén medular está formado por células y *fibras reticulares*. Se ven *trabéculas* de tejido conectivo denso.



**Fig. 19.17 A y B.** *Cordones medulares* y *senos medulares* (SM); *trabéculas* (T) con *arteriola* (Al) y *capilar sanguíneo* (CS). H-E 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

**3. Bazo:** cumple funciones de *inmunidad celular y humoral*, *fi*ra la sangre y *destruye hematíes y plaquetas*.



**Estroma:** una *cápsula* con *trabéculas* con miofibroblastos y un almacén de conectivo reticular.

**Parénquima:**

**1. Pulpa roja:** a. *Cordones esplénicos:* malla laxa de células y fibras reticulares que atrapan gran cantidad de eritrocitos. b. *Sinusoides venosos:* endotelio-macrófagos.

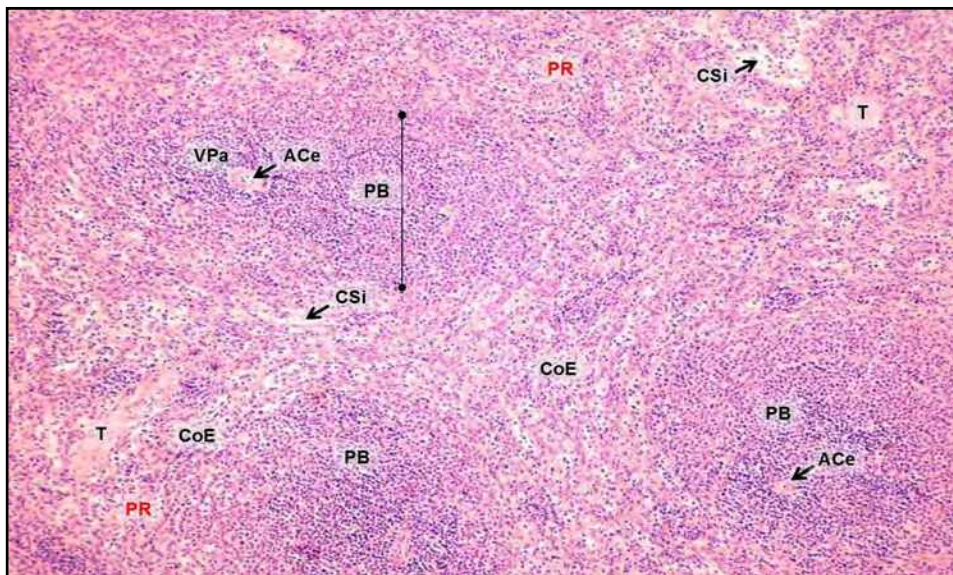
**2. Pulpa blanca:** *nódulos linfoides* de linfocitos B y *vainas linfáticas periarteriales* de linfocitos T.

**Circulación esplénica:** arteria esplénica → arterias trabeculares → arterias de la pulpa → arterias foliculares → arterias peniciladas → capilares envainados → senos venosos (*circulación cerrada:* 90%) o pulpa roja (*circulación abierta:* 10%).

En la **figura 19.18** se observa:

- Pulpa blanca (PB) con *vainas periarteriales* de LT ubicados alrededor de la *arteria central* que se ve excéntrica y *nódulos linfáticos* con LB.

- Pulpa roja (PR) con *capilares sinusoides* claros y *cordones esplénicos* formados por numerosos eritrocitos, macrófagos, células dendríticas, plasmocitos, granulocitos y un almacén de células y fibras reticulares. Hay *trabéculas* incompletas (**g. 19.18**).

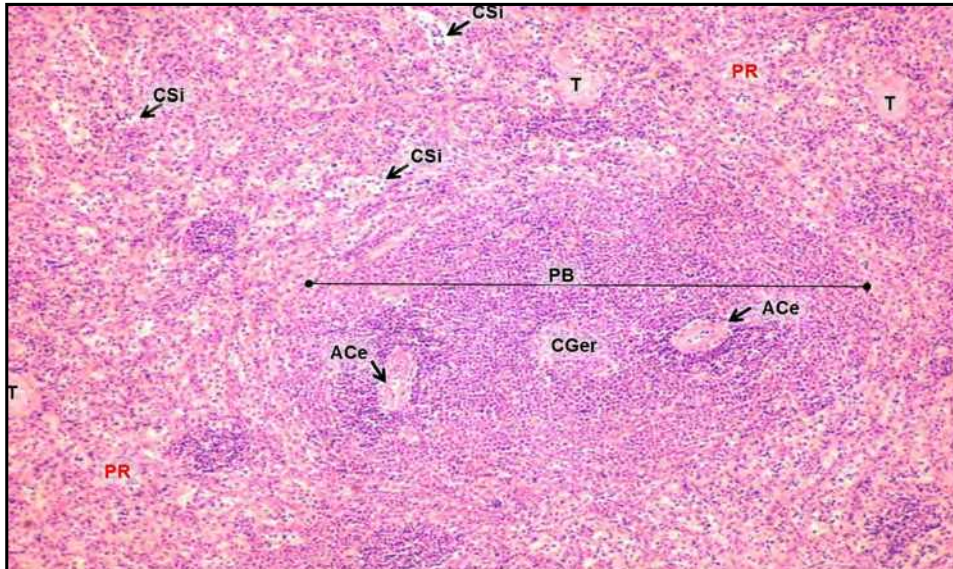


**Fig. 19.18 Bazo.** Pulpa blanca (PB) y pulpa roja (PR). La pulpa blanca presenta *vainas periarteriales* (VPA) de LcT; *arteria central* (ACe); *pulpa roja* (PR) muestra *capilares sinusoides* (CSI) y *cordones esplénicos* (CoE); *trabéculas* (T) incompletas. H-E 300x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **figura 19.19** muestra un nódulo de *pulpa blanca* central con un *centro germinativo* claro. Además, se observan dos ramas de la *arteria central* excéntricas y algunos acúmulos linfocitarios aislados.

La *pulpa roja* presenta:

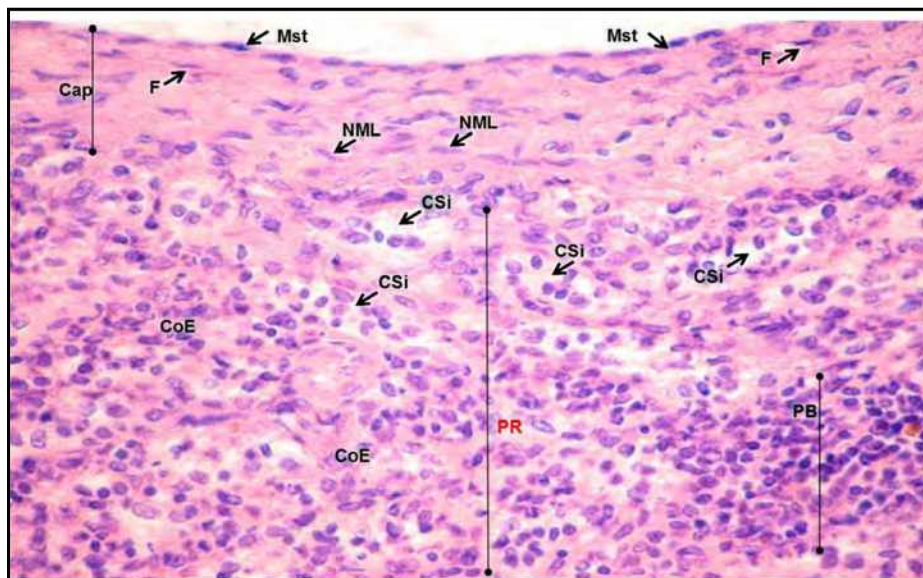
- *Cordones esplénicos.*
- *Capilares sinusoides.*
- *Trabéculas* eosinófilas de tejido conectivo.



**Fig. 19.19 Bazo.** Nódulo de *pulpa blanca* (PB) con un *centro germinativo* (CGer) claro y dos ramas de la *arteria central* (ACe) excéntricas; *pulpa roja* (PR): *cordones esplénicos*, *capilares sinusoides* (CSi) y *trabéculas* (T). H-E 300x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

En la **figura 19.20** se ve la zona periférica del bazo que muestra:

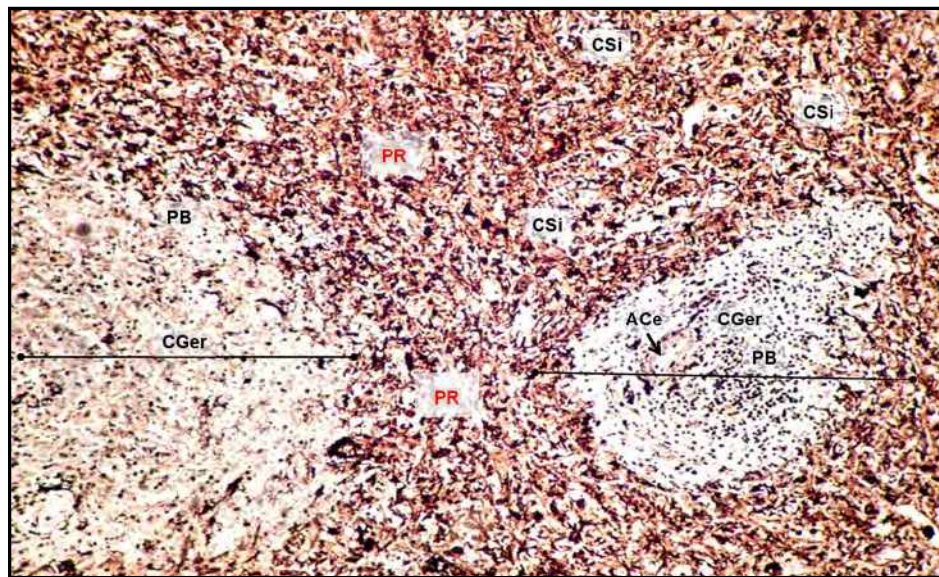
- Cápsula de tejido conectivo, cubierta por un *mesotelio* de serosa peritoneal (simple plano), conectivo con numerosos *firoblastos* y *núcleos de fibras musculares lisas* que permiten la esplenot contracción para la liberación de eritrocitos a la circulación.
- *Parénquima*: se ve un área reducida de *pulpa blanca* y el resto de la imagen muestra *pulpa roja* con *cordones esplénicos* y *capilares sinusoides*.



**Fig. 19.20 Bazo.** Cápsula (Cap); *mesotelio* (Mst) de serosa peritoneal; conectivo con numerosos *firoblastos* (F) y *núcleos de fibras musculares lisas* (NML); *pulpa blanca* (PB); *pulpa roja* (PR) con *cordones esplénicos* (CoE) y *capilares sinusoides* (CSi). H-E 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **figura 19.21** presenta estroma esplénico que comprende cápsula, trabéculas y red de células y *fibras* reticulares (citorretículo). En la *pulpa blanca* se ven *centros germinativos* más claros (menos *fibras*,

más células reticulares) y *arterias centrales* que están excéntricas. En la *pulpa roja* abundan las *fibras oscuras* con disposición variable que circunscriben a los *capilares sinusoides* claros.

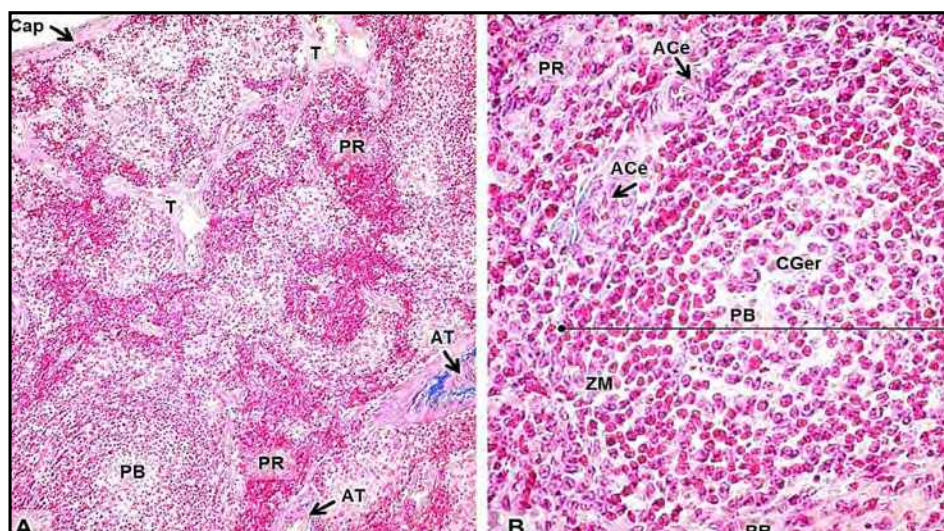


**Fig. 19.21 Bazo.** Pulpa blanca (PB) con centros germinativos (CGer) y arterias centrales (ACe) (excéntricas); pulpa roja (PR) con fibras oscuras que circunscriben los capilares sinusoides (CSi). Doble impregnación argéntica de Del Río Hortega 700x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **figura 19.22 A-B.**

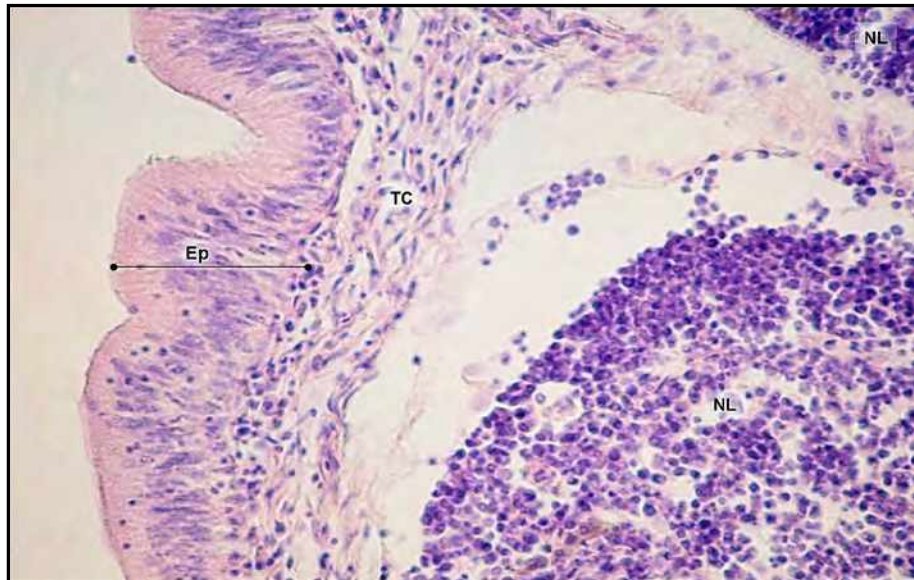
**A.** Se observa la *cápsula* de tejido conectivo denso que emite *trabéculas* que muestran *arterias trabeculares*. En la *pulpa roja* predominan los eritrocitos (teñidos con azocarmín). En el nódulo de la *pulpa blanca* se ve un *centro germinativo*.

**B.** En la *pulpa blanca* se presenta un nódulo linfático con un *centro germinativo* claro acompañado por las *arterias centrales* (excéntricas) y una *zona marginal* con linfocitos pequeños. Entre los sectores de *pulpa blanca* se observa *pulpa roja*.



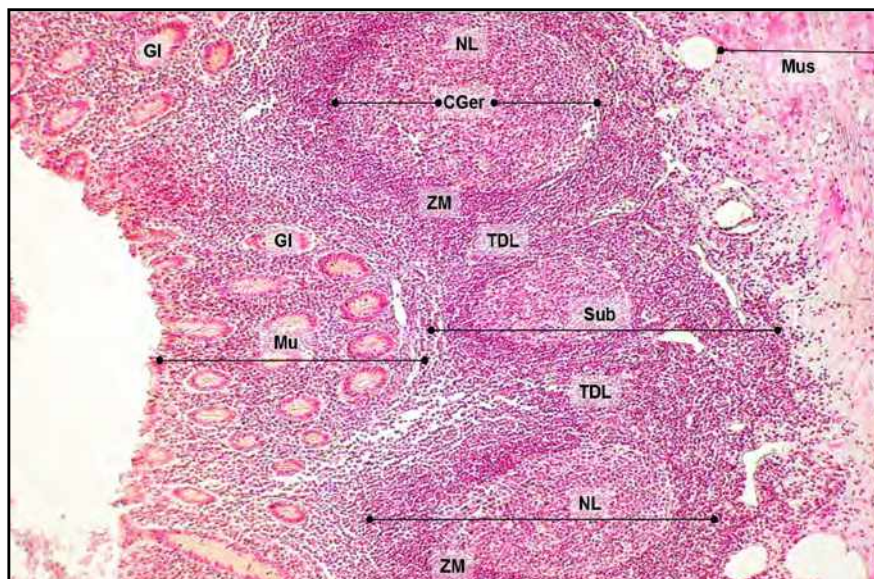
**Fig. 19.22 A-B.** A. Cápsula (Cap); trabéculas (T); arterias trabeculares (AT); pulpa roja (PR); pulpa blanca (PB) con centro germinativo (CGer). B. Pulpa blanca (PB): nódulo linfático con un centro germinativo (CGer); arterias centrales (ACe) (excéntricas) y zona marginal (ZM); pulpa roja (PR). Mallory-Azán A. 300x. B. 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

**4. Amígdalas (faríngeas, palatinas y linguales):** tejido linfoide en mucosas con *nódulos linfáticos* e *infiltrados difusos* que drenan hacia los *vasos linfáticos eferentes*. La **figura 19.23:** muestra un *epitelio respiratorio* con criptas. A nivel subepitelial hay *tejido conectivo laxo* y tejido linfoide difuso y nodular. Se ven porciones de dos *nódulos linfoides*.



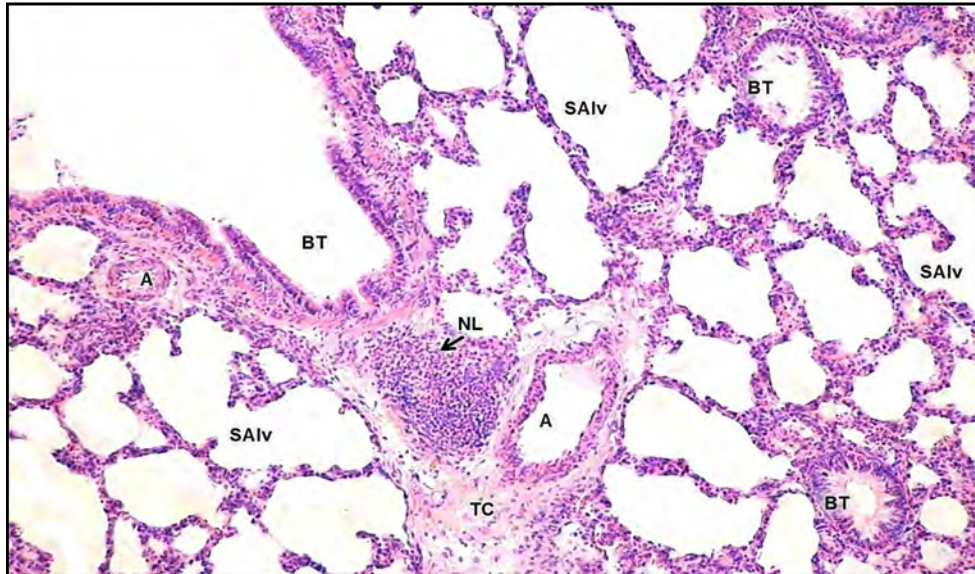
**Fig. 19.23 Amígdala faríngea.** Epitelio (Ep) respiratorio; nivel subepitelial: *tejido conectivo* (TC) laxo y tejido linfoide difuso y nodular; dos *nódulos linfoides* (NL). H-E 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

En la **figura 19.24** se observa una *mucosa* con *glándulas* y en la *submucosa* está el GALT representado por tres *nódulos linfáticos* con *centros germinativos* claros y *zonas marginales* oscuras con LB maduros. Entre los nódulos hay *tejido linfoide difuso* con LT. A la derecha de la imagen se ve la *capa muscular del apéndice cecal*.



**Fig. 19.24 Tejido linfático asociado a mucosa digestiva (apéndice cecal) (GALT).** *Mucosa* (Mu) con *glándulas* (Gl); *submucosa* (Sub); tres *nódulos linfáticos* (NL) con *centros germinativos* (CGer) y *zonas marginales* (ZM) con LcB maduros; *tejido linfoide difuso* (TLD) con LcT; *capa muscular* (Mus). H-E 500x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

La **figura 19.25** muestra *tejido linfático asociado a mucosa respiratoria bronquial* (BALT) dentro del parénquima pulmonar representado por varios *sacos alveolares* y la vía respiratoria se identifica en varios cortes de los *bronquiolos terminales*. Se ve un *nódulo linfoide* en un tabique de *tejido conectivo* denso y *arterias* de mediano y pequeño calibre.



**Fig. 19.25 Tejido linfático asociado a mucosa respiratoria (BALT).** Sacos alveolares (SAIV); bronquiolos terminales (BT); nódulo linfoide (NL); tabique de tejido conectivo (TC) denso y arterias (A) de mediano y pequeño calibre. H-E 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología).

**- HISTOPATOLOGÍA: LINFOMAS HODGKIN:**

*Variante no clásica: nodular linfocítica.*

*Variante clásica:*

- a. *Esclerosis nodular.*
- b. *Celularidad mixta.*
- c. *Predominio linfocitario nodular.*
- d. *Depleción linfocitaria (cuadro 19.2).*

**Cuadro 19.2 Subtipos de linfoma Hodgkin clásico.**

HODKIN CLÁSICO Tipo histológico	%	Clínica
Esclerosis nodular	40-80%	Mujeres < 45 años Estadio II Mediastino Curso indolente
Celularidad mixta	20-40%	Estadíos más avanzados Curso agresivo
Predominio linfocitario nodular	2-10%	Curso indolente 10% evoluciona a no agresivo Sobrevida larga
Depleción linfocitaria	Raro	Curso agresivo

El LH presenta dos tipos celulares característicos:

**1. Células de Hodgkin (CH):** grandes (20 µm) de citoplasma pálido, núcleo vesiculoso con marginación de la cromatina y nucléolo prominente.

**2. Células de Reed-Sternberg (R-S):** grandes, con citoplasma abundante, núcleo bilobulado o multinucleado y nucléolo eosinófilo prominente.

Presentan imagen en espejo (ojo de búho), multinucleada, lacunar, núcleo único multilobulado (Fig. 19.26).

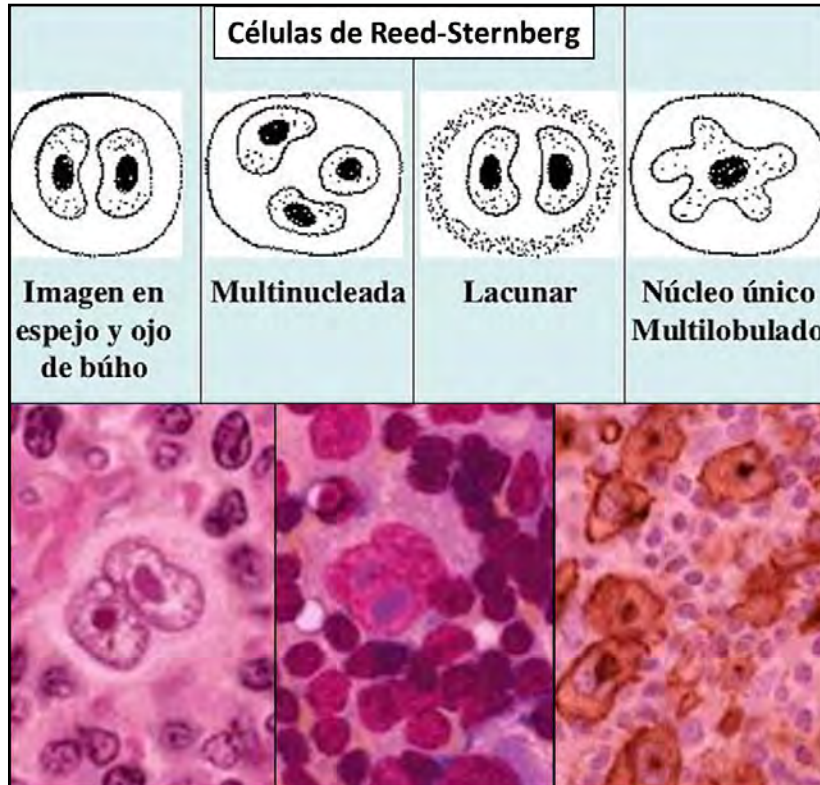


Fig. 19.26 Tipos de células de Reed-Sternberg (RS) (es.slideshare.net).

**a. Celularidad mixta (17%):** se ven: infiltrados polimorfos:

- Linfocitos (L), eosinófilos (E), plasmocitos (Pl), macrófagos (M).
- Numerosas células de Reed-Sternberg (RS).
- Células de Hodgkin (CH) (Fig. 19.27).

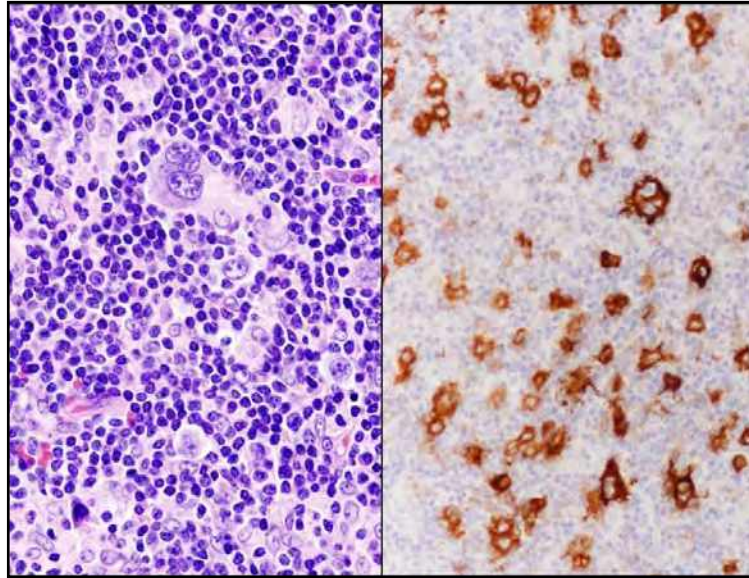


Fig. 19.27 Celularidad mixta y células RS inmunomarcadas. (doccherck.com/atlasgeneticsoncology.org)

**b. Depleción linfocitaria (1%):** presenta:

- Escasos linfocitos y células RS sarcomatosas (Fig. 19.28).

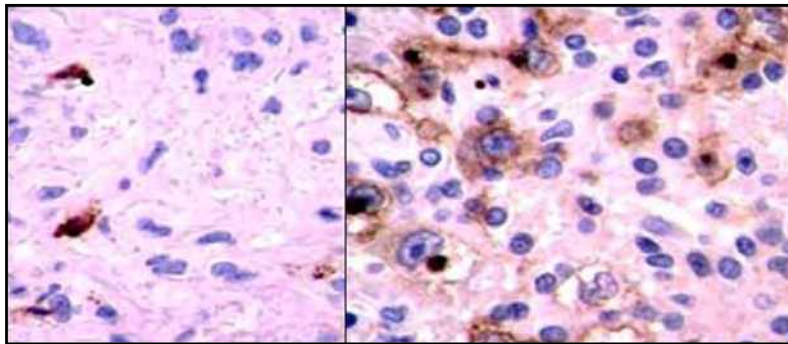


Fig. 19.28 Depleción linfocitaria (Carballo et al).

**c. Esclerosis nodular (78%):** presenta: *bandas de fibrrosis esclerosantes* que delimitan *nódulos* con diferentes tipos celulares y *nódulos*: células RS lacunares, linfocitos (L), eosinófilos (E), plasmocitos (Pl) y macrófagos (M) (Fig. 19.29).

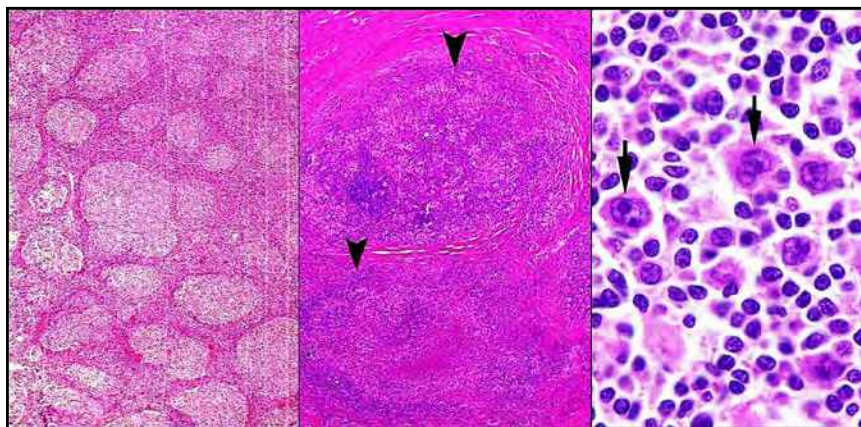
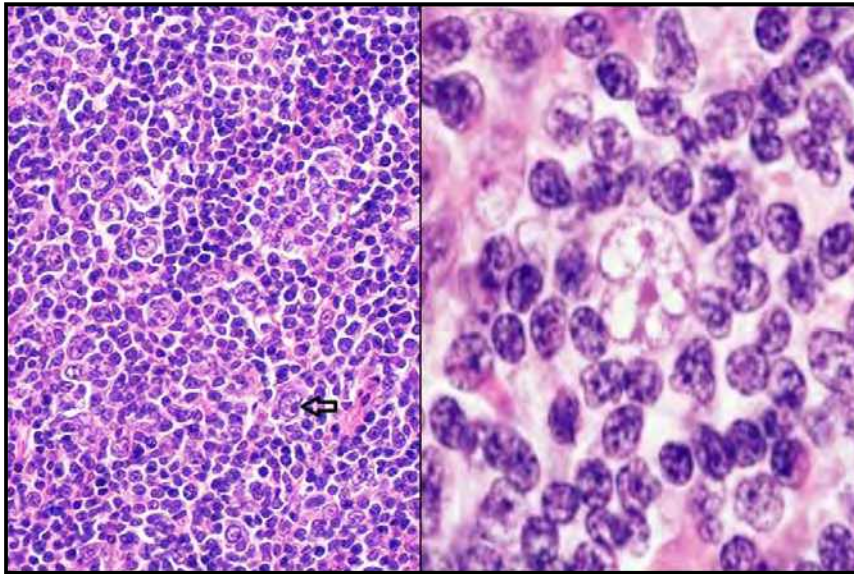


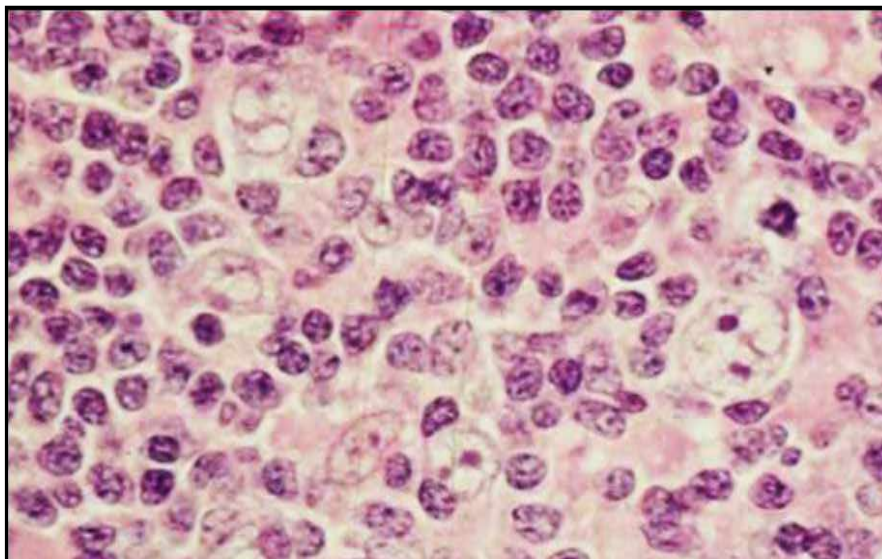
Fig. 19.29 Esclerosis nodular: *nódulos con infiltrado polimorfo* y RS con flechas (Pathpedia).

**d. Predominio linfocítico clásico (5%):** se observan células de Hodgkin (CH), células de R-S y trasfondo de linfocitos pequeños (**fig. 19.30**).



**Fig. 19.30 Predominio linfocítico clásico** (Alvarez Reyes JM, es.slideshare.net).

**e. No clásico: predominio linfocítico nodular/difuso:** linfocitos y CH. Fondo: eosinófilos, neutrófilos y plasmocitos. Pocos signos de necrosis (**fig. 19.31**).



**Fig. 19.31 No clásico: predominio linfocítico difuso** (es.slideshare.net).

- **HISTOPATOLOGÍA: LINFOMAS NO HODGKIN:** tipos celulares (**fig. 19.32**).

1. Linfocito.
2. Linfoblasto.
3. Plasmocito.
4. Centrocito.
5. Centroblasto.
6. Inmunoblato.



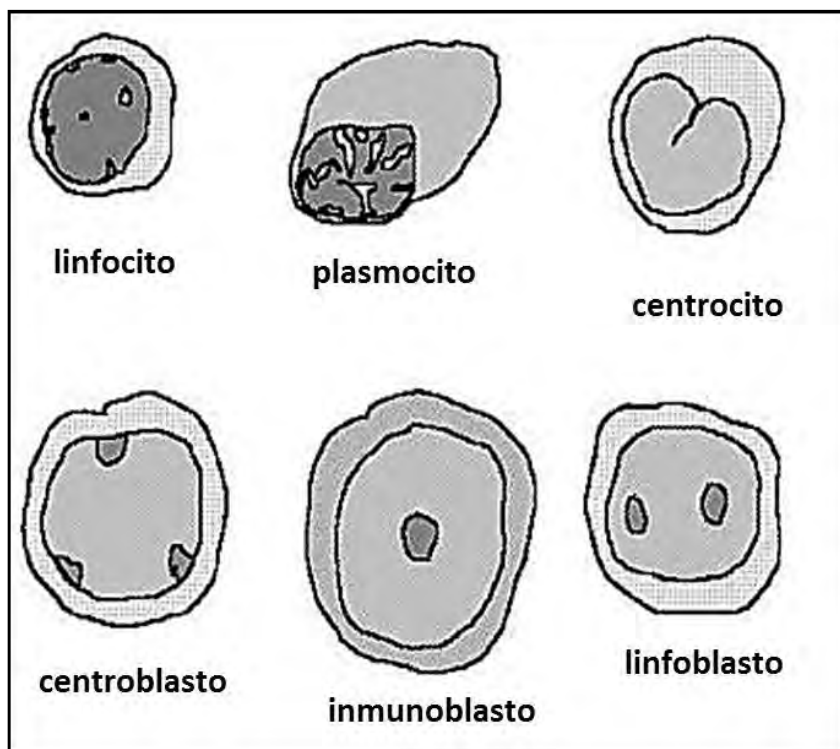


Fig. 19.32 Tipos celulares a detectar en LNH (es.slideshare.net).

**1. Linfoma linfoblástico agudo:** *infrado difuso de células precursoras T* (90%) con escaso citoplasma y núcleos blásticos.

Las células neoplásicas son de estirpe B (10%) (Fig. 19.33)

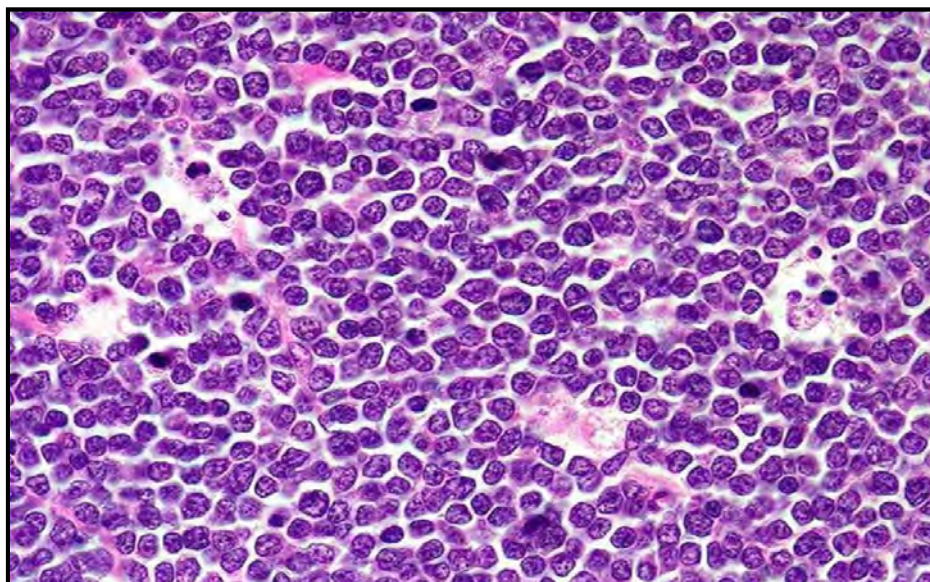


Fig. 19.33 Linfoma linfoblástico agudo (es.slideshare.net).

**2. Leucemia linfoblástica aguda (LLA): frotis de médula ósea:** presenta *linfoblastos de linaje B* con núcleos grandes, cromatina homogénea y citoplasma escaso (Fig. 19.34).

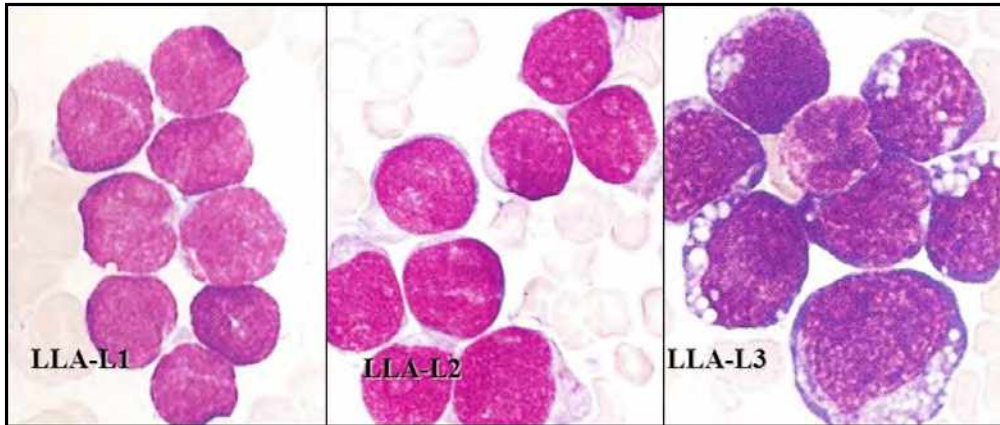


Fig. 19.34 Leucemia linfoblástica aguda (LLA) (kritelwolleyalongo).

**3. Linfoma linfocítico de células pequeñas:** muestra *infrado de linfocitos pequeños* con núcleos redondeados o irregulares, cromatina densa, citoplasma claro. Los *prolinfocitos* forman aglomerados o *centros de proliferación* que son patognómicos (Fig. 19.35).

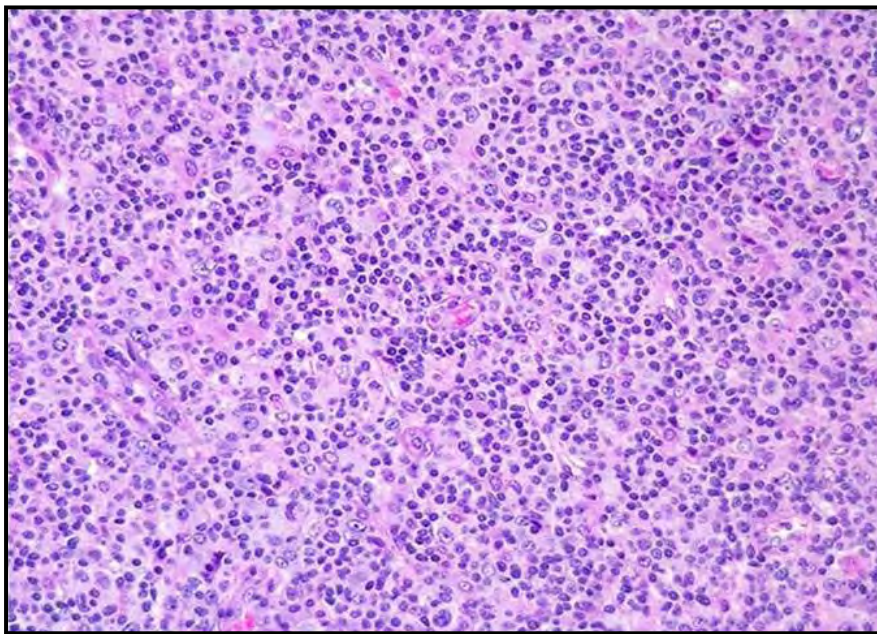


Fig. 19.35 Linfoma linfocítico de células pequeñas (slideplayer).

**4. Leucemia linfocítica crónica:** presenta: *numerosos linfocitos con grandes núcleos basófilos* con formas difuminadas (Fig. 19.36).

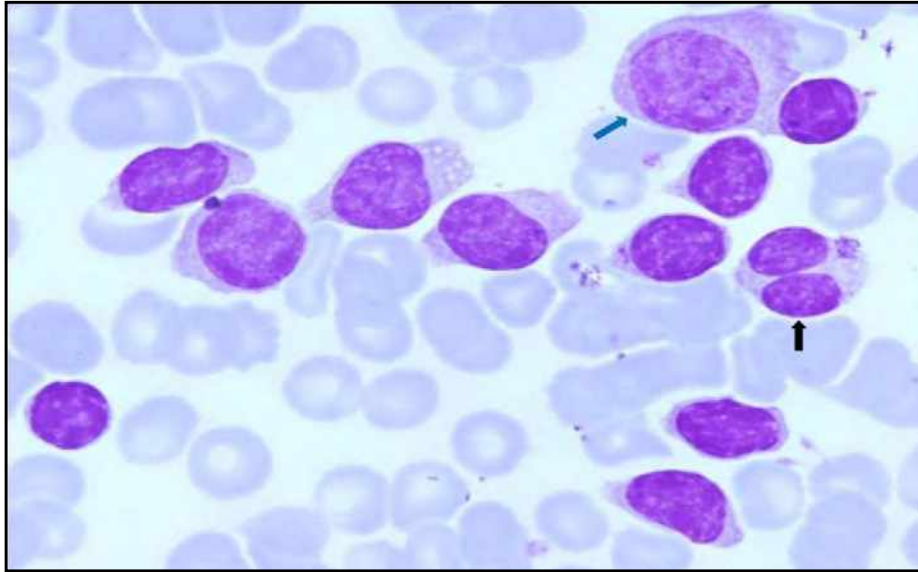


Fig. 19.36 Frotis de leucemia linfocítica crónica (Atlas de Gech).

**5. Linfoma linfoplasmocítico:** presenta *infrado difuso* de:  
 a. Linfocitos. b. Linfocitos plasmocitoides. c. Células plasmáticas (Fig. 19.37) que secretan IgM monoclonal que se diagnostica como *macroglobulinemia de Waldenström*. Hay hiperplasia de mastocitos.

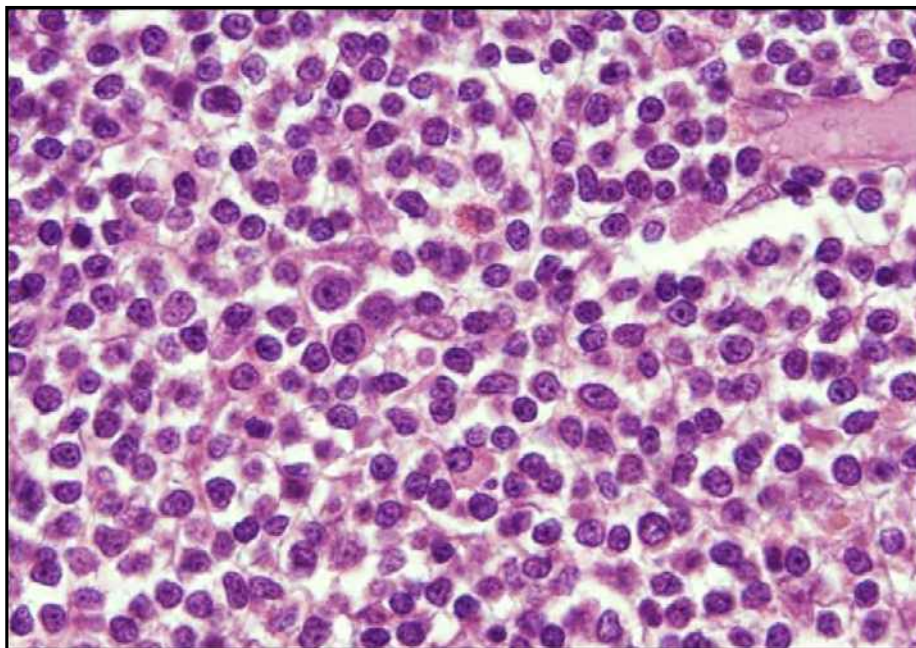


Fig. 19.37 Linfoma linfoplasmocítico (Atlas de Gech).

**6. Mieloma:** las células de la médula ósea están reemplazadas por *plasmoblastos* y *plasmocitos*, *células multinucleadas*, *células en llama*, *células de Mott* con gotas citoplasmáticas azules y *células con inclusiones: frillas*, *bastoncillos cristalinos*, *cuerpos de Russell*, equivalentes intranucleares y *cuerpos de Dutcher* (Fig. 19.38).

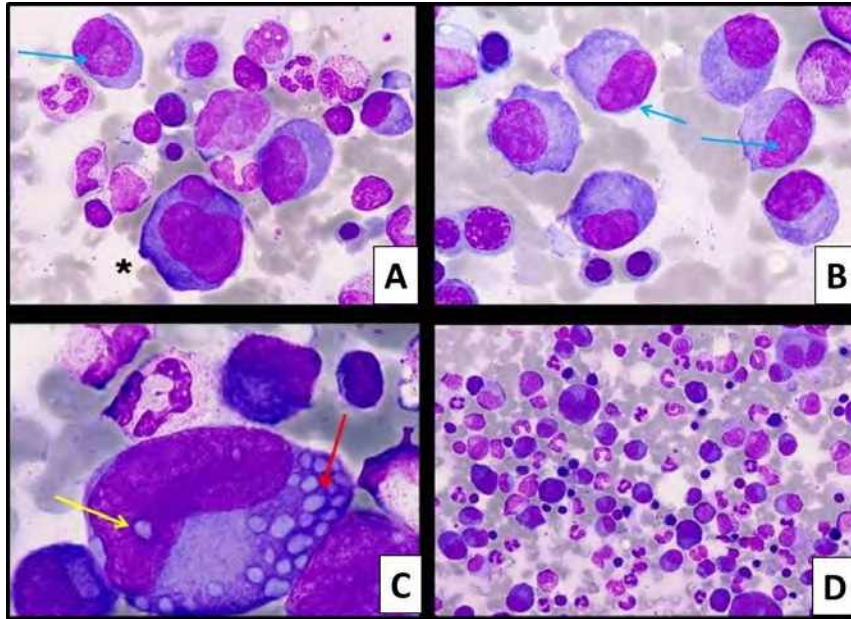


Fig. 19.38 Aspirado de médula ósea en mieloma (Atlas de Gech). Plasmocitos de diferente tamaño con núcleos excéntricos. Algunas células son bi-trinucleadas. A-B: plasmocitos (flechas azules). C: cuerpos de Russell (flechas rojas). Cuerpos de Dutcher (flechas amarillas).

7. **Plasmocitoma:** aparece una *proliferación aislada de células plasmáticas* que secretan una sola inmunoglobulina o sus fragmentos (Fig. 19.39).

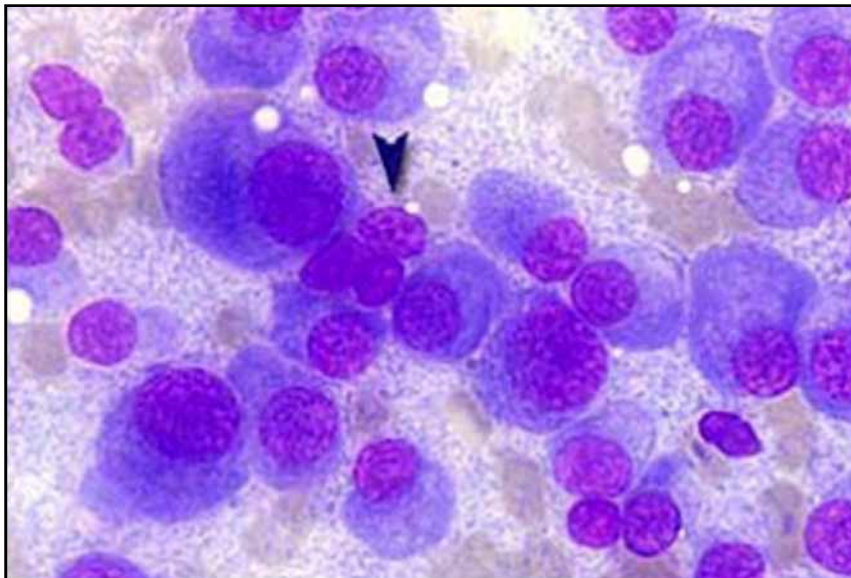


Fig. 19.39 Plasmocitoma (fcarreras.org).

8. **Linfoma de células del manto:** presenta una *proliferación neoplásica de células linfoides similares a las células del manto* (monomorfas de tamaño intermedio, con núcleo irregular o hendido) que rodean un *centro germinal atrófico*.

Puede presentar un patrón de crecimiento:

- Difuso (lo más frecuente).
- Nodular.

- Mixto.
- Crecimiento limitado a la zona del manto folicular (en este último caso indica mejor pronóstico, con un curso clínico indolente) (Fig. 19.40).

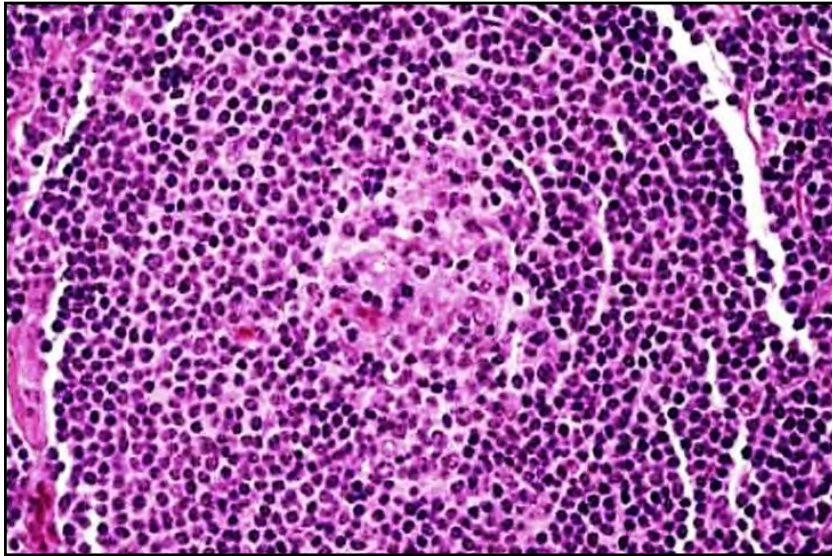


Fig. 19.40 Linfoma de células del manto (slideshare).

**9. Linfoma folicular:** *presenta proliferación de LB de los centros germinales:*

- Centrocitos:** pequeños, núcleos hendidos, citoplasma claro.
- Centroblastos:** grandes con cromatina laxa y varios nucléolos.
- Centroblastos/centrocitos.**

Se agrupan en nódulos dentro de los ganglios linfáticos y representan la proliferación neoplásica de linfocitos B centrofoliculares.

Se presenta en personas mayores y es multiganglionar.

Los pacientes con patrón nodular tienen mejor pronóstico que los de linfoma difuso (Fig. 19.41).

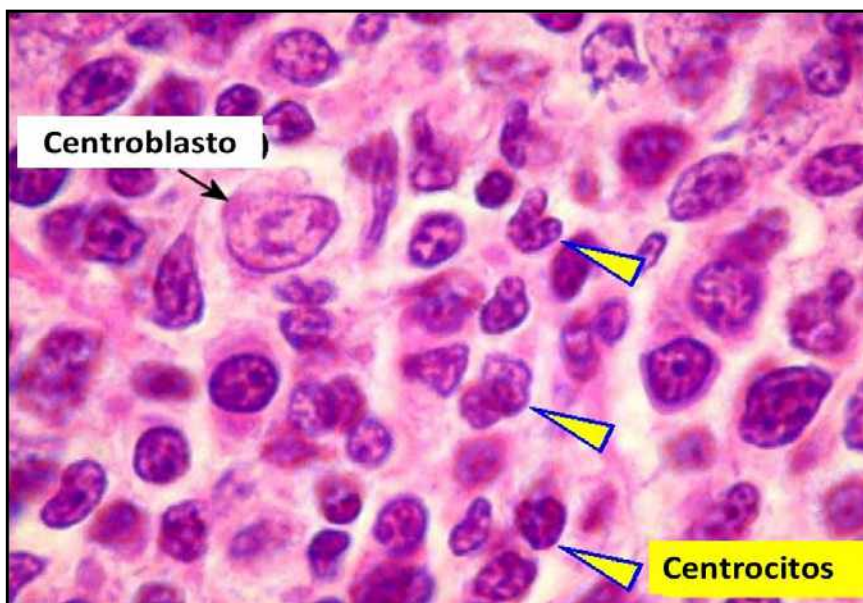


Fig. 19.41 Linfoma folicular (anatpatUNICAMT).

**10. Linfoma difuso de células B grandes:** células de tipo *centroblasto/immunoblasto*, *células anaplásicas*: núcleos ovals, vesiculosos, cromatina en membrana nuclear, 2-3 nucléolos centrales y citoplasma pálido. Patrón de crecimiento difuso (Fig. 19.42).

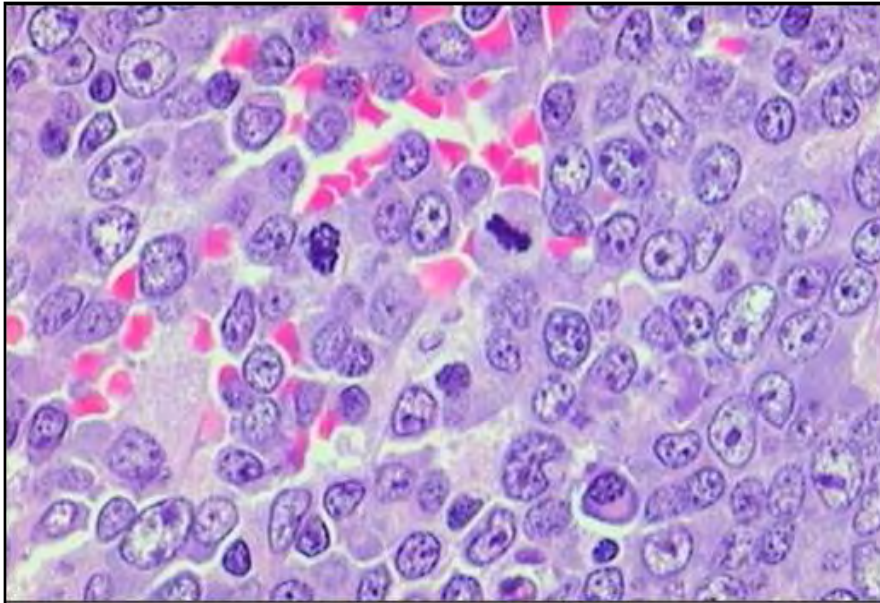


Fig. 19.42 Linfoma difuso de células B grandes (conganat).

**11. Linfoma de Burkitt:** aspecto de "cielo estrellado" con un fondo de células linfoides y áreas claras con macrófagos pálidos (Fig. 19.43).

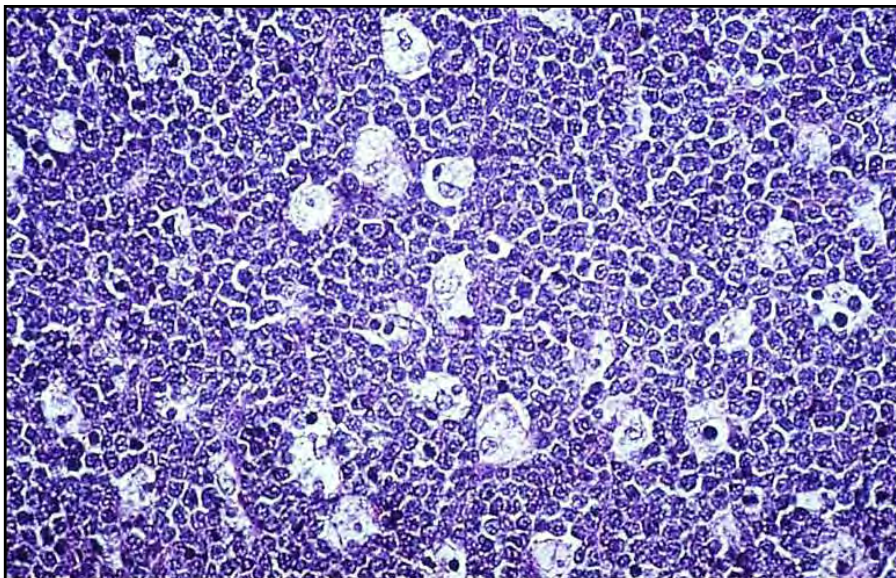


Fig. 19.43 Linfoma de Burkitt (Atlas de Gech).

**2. Linfoma B de zona marginal:** *linfocitos B pequeños*, *centrocitos*, *células monocitoides*, *plasmocitos* y *blastos* (Fig. 19.44).

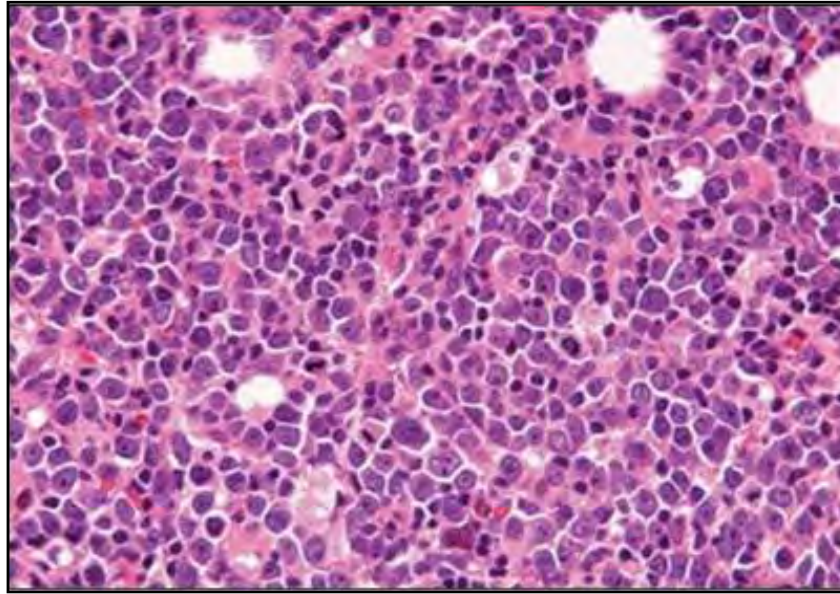


Fig. 19.44 Linfoma LB zona marginal (hematología).

13. **Tricoleucemia:** *células leucémicas con fias proyecciones similares a pelos (Fig. 19.45).*

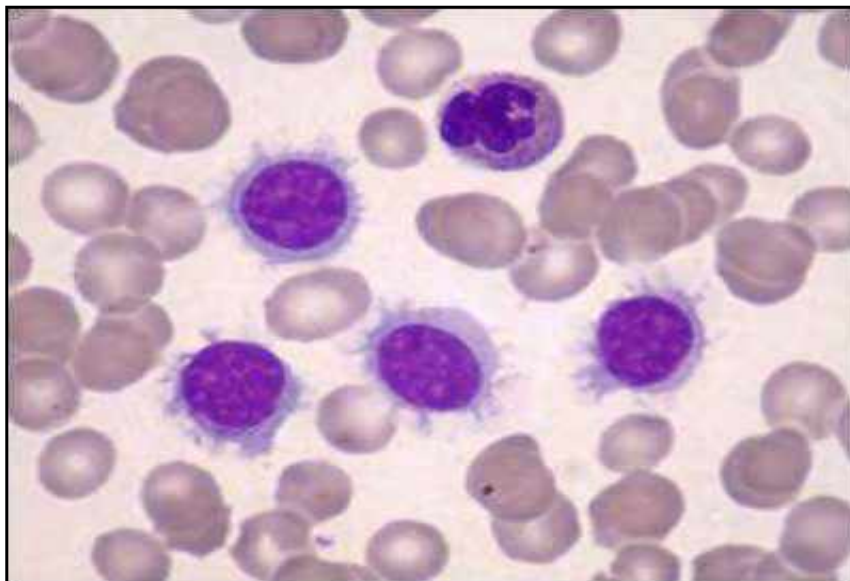


Fig. 19.45 Frotis de tricoleucemia (atlas de Gech).

**14. Linfoma de células T maduras:** en las formas agudas y linfomatosas, las *células neoplásicas son de tamaño medio a grande, con marcado pleomorfnio, cromatina en grumos y nucléolos definidos.*

Con frecuencia hay *células RS gigantes con núcleos cerebriformes*. La presencia de células hiperlobuladas es característica de la sangre periférica.

En las formas quiescentes de la enfermedad suele haber predominio de linfocitos pequeños (Fig. 19.46).

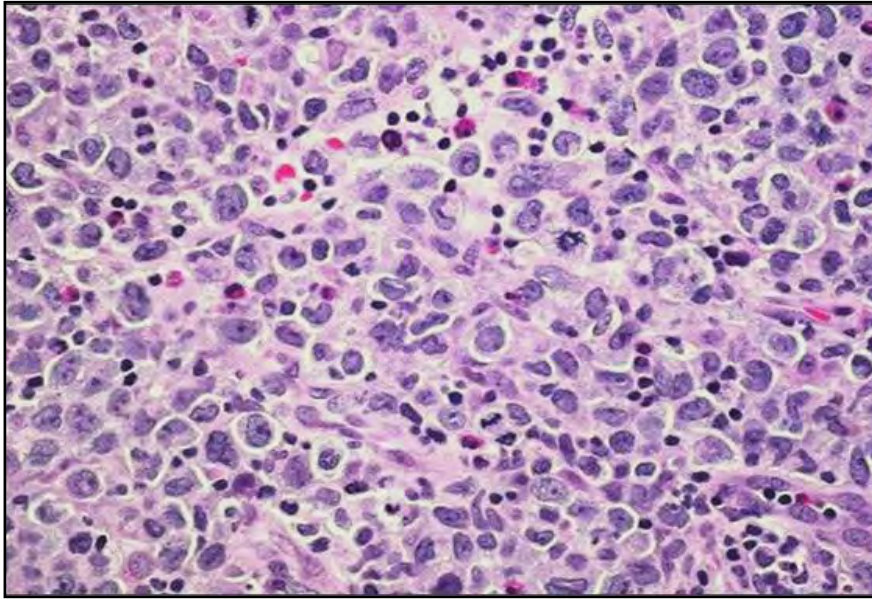


Fig. 19.46 Linfoma de células T maduras (aequum).

**15. Leucemia de células T del adulto:** *células leucémicas grandes con núcleos irregulares y nucléolo variable. Gránulos azurofílicos citoplasmáticos. Invasión medular y tisular difusa (Fig. 19.47).*

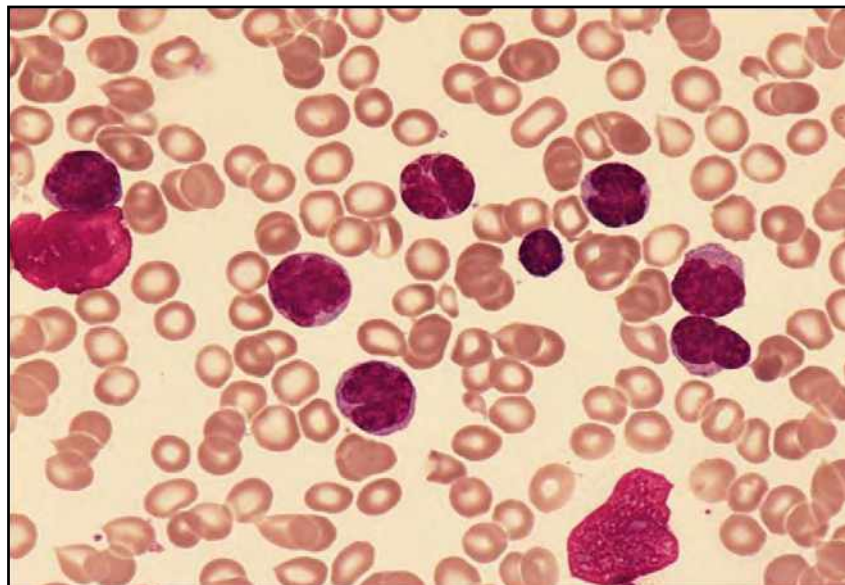


Fig. 19.47 Frotis de leucemia de células T del adulto (Atlas de Gech).

**16. Micosis fungoides:** *infrado epidermotrópico de linfocitos T pequeños o intermedios. La presencia de exocitosis epidérmica por células aisladas es más frecuente que la formación de auténticos abscesos de Pautrier.*

En la mayoría de los casos la célula proliferante es el linfocito T colaborador memoria. Puede faltar atipia citológica.

Progres a formas con *infrado en banda* y luego tumoral.

Las células T muestran *núcleo cerebriforme* y *pliegues en la membrana nuclear* (Fig. 19.48).



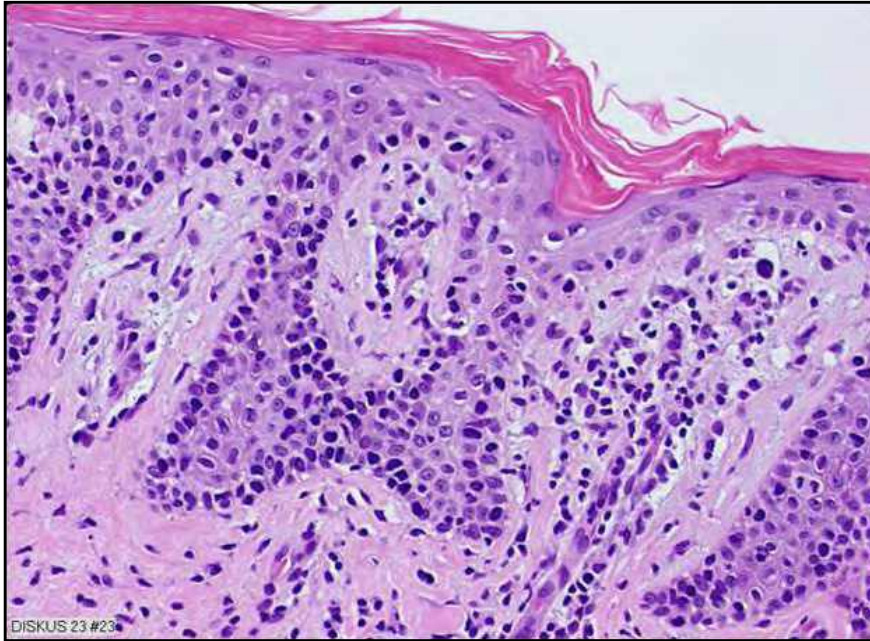


Fig. 19.48 Mucosa fungoides (Pathologyoutlines).

17. Síndrome de Sésary: se observa *gran poliformismo celular T* (Fig. 19.49).

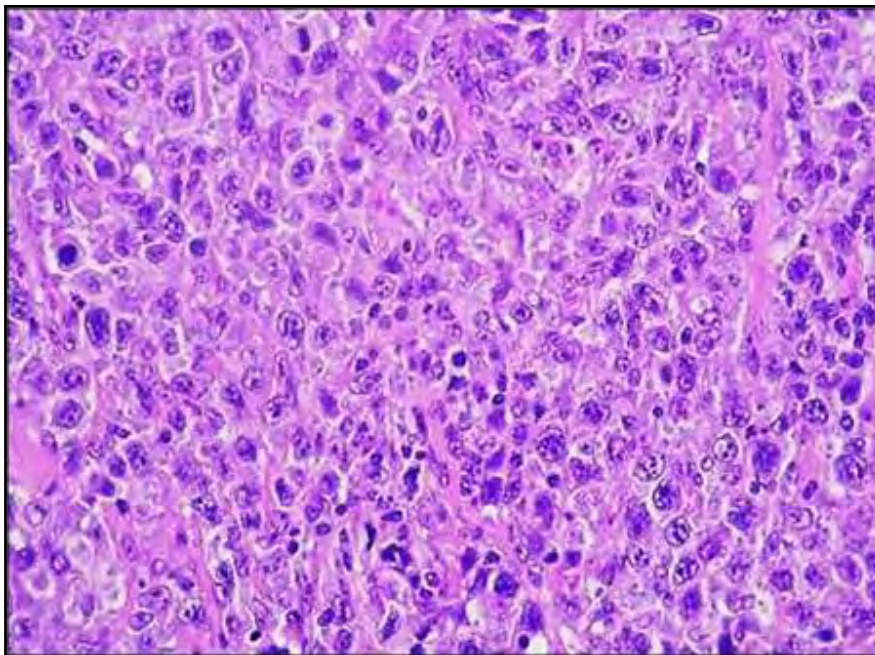
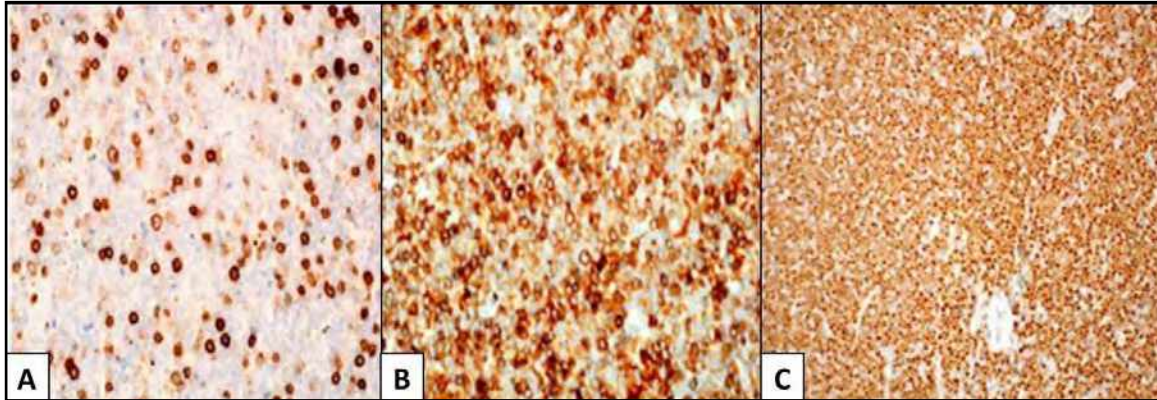


Fig. 19.49 Síndrome Sésary (femexer).

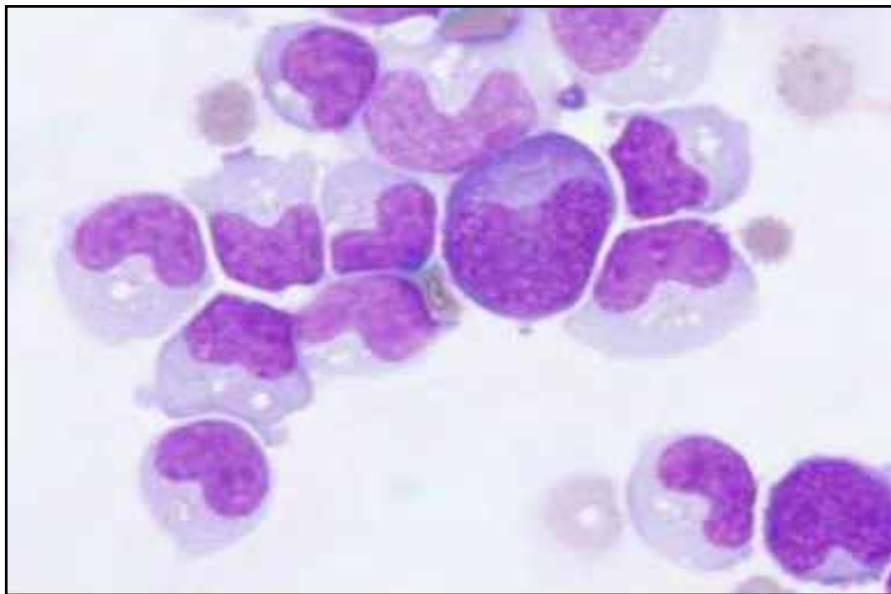
18. Linfoma linfoblástico de NK: proliferación de *linfocitos NK*. Es difícil un diagnóstico patológico preciso (Fig. 19.50).



**Fig. 19.50 IHQ de linfoma linfoblástico de células NK.**

A. Hay positividad para CD3 (parcial). B. CD7+ C. Tdt+. Es CD20- (Sedick Q, 2017).

**19. Linfoma angioinmunoblástico:** *infiltración paracortical por celularidad polimorfa:* células T pequeñas e intermedias, *blastos de fenotipo T ó B, plasmocitosis y eosinofia, vénulas epitelioides arborizantes* y células dendríticas foliculares (frotis en **fig. 19.51**).



**Fig. 19.51 Linfoma angioinmunoblástico (frotis)** (Atlas de Gech).

**20. Histiocitosis maligna en ganglio linfático:** *dilatación sinusoidal con histiocitos malignos,* algunos de los cuales fagocitan hematíes y hemosiderina (**fig. 19.52**)

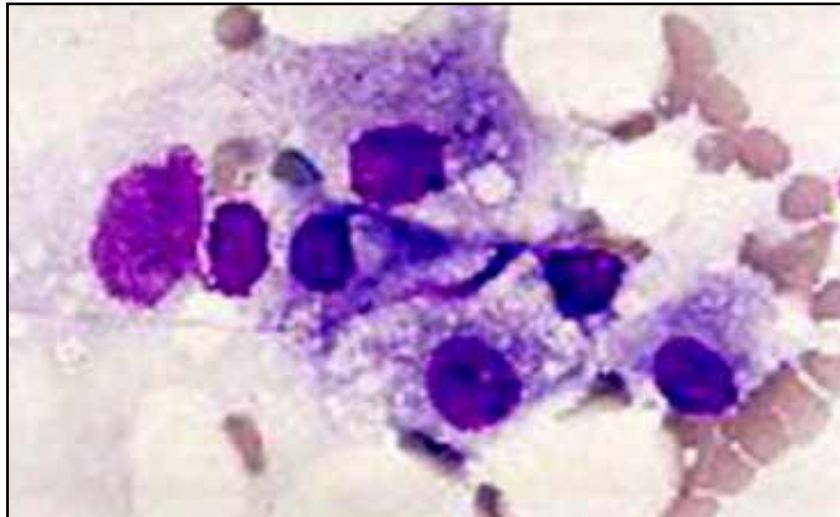


Fig. 19.52 Histiocitosis maligna en ganglio linfático (frotis) (scielo).

21. **Sarcoma histiocítico:** se observa *proliferación de histiocitos anaplásicos* (fig. 19.53).

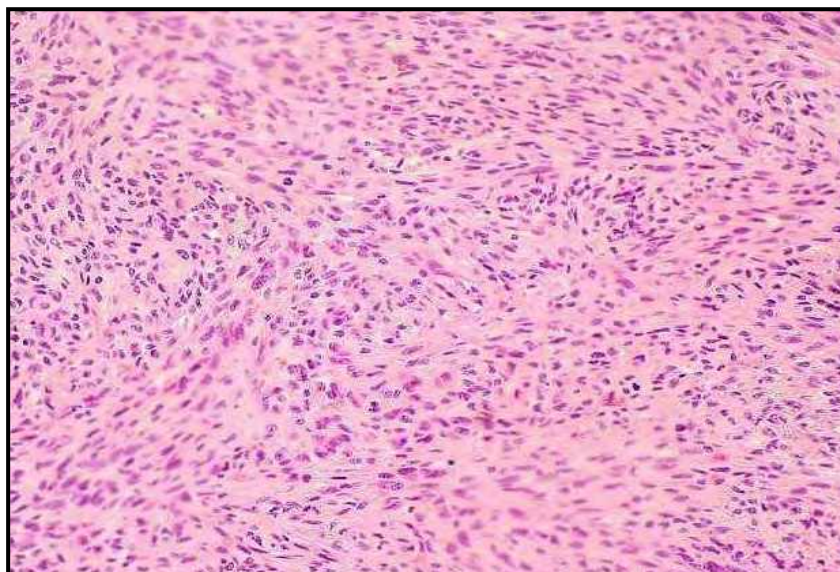


Fig. 19.53 Sarcoma histiocítico (histovegblog).

22. **Histiocitosis de células de Langerhans (CL):** *células intrasinusoidales* con citoplasma eosinófilo y núcleos indentados. Fondo: eosinófilos, histiocitos, linfocitos (fig. 19.54).

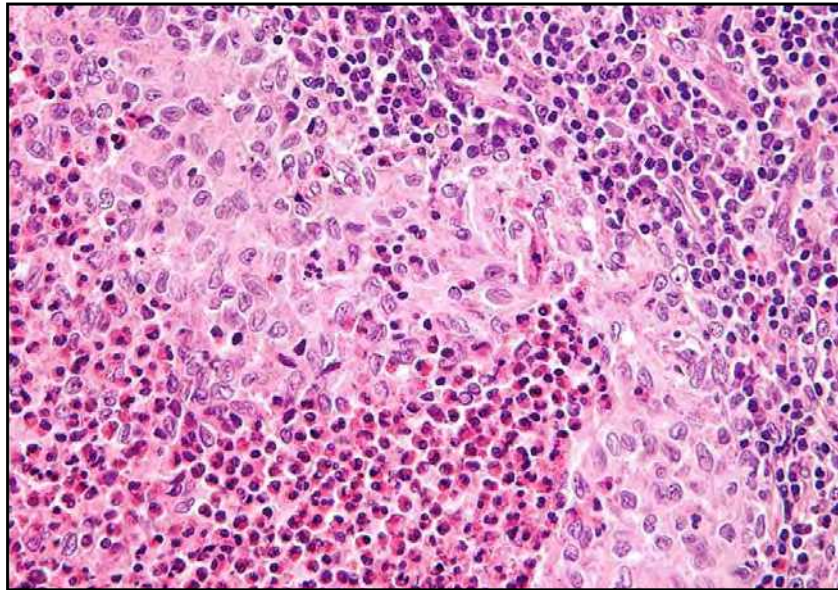


Fig. 19.54 Histiocitosis de células de Langerhans (leucocitos).

**23. Sarcoma de células de Langerhans:** *proliferación neoplásica de células de Langerhans fusiformes* que se disponen en haces.

Las células muestran un citoplasma eosinófilo, con límites imprecisos y áreas de necrosis.

Se observa atipia y pleomorfismo.

Las células adquieren en ocasiones un patrón ligeramente epitelióide (Fig. 19.55).

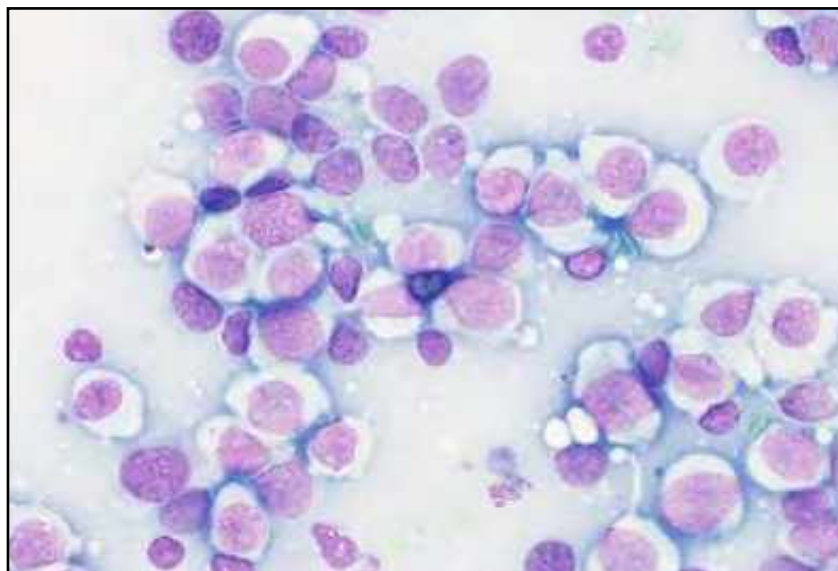


Fig. 19.55 Sarcoma de células de Langerhans (atlas del GECH).

**24. Sarcoma/tumor de células dendríticas foliculares:** *proliferación de células dendríticas foliculares* redondas o fusocelulares (Fig. 19.56).

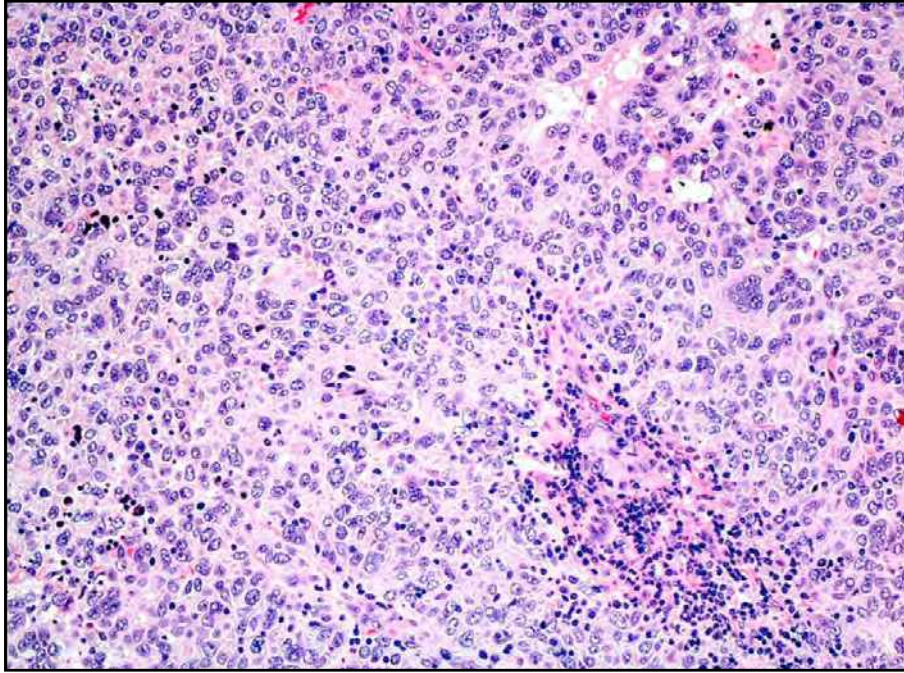


Fig. 19.56 Sarcoma/tumor de células dendríticas foliculares (Elsevier).

25. **Sarcoma de células dendríticas interdigitadas:** *proliferación de células dendríticas interdigitadas fusiformes (Fig. 19.57).*

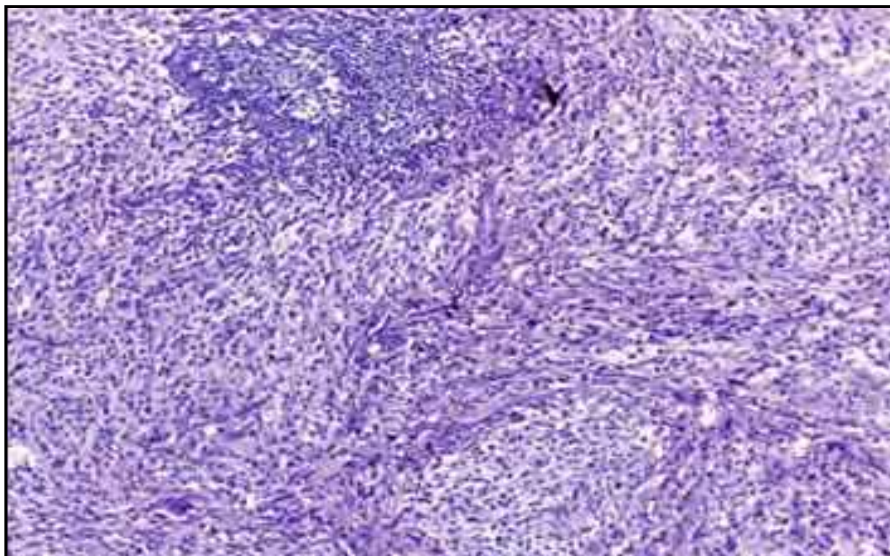


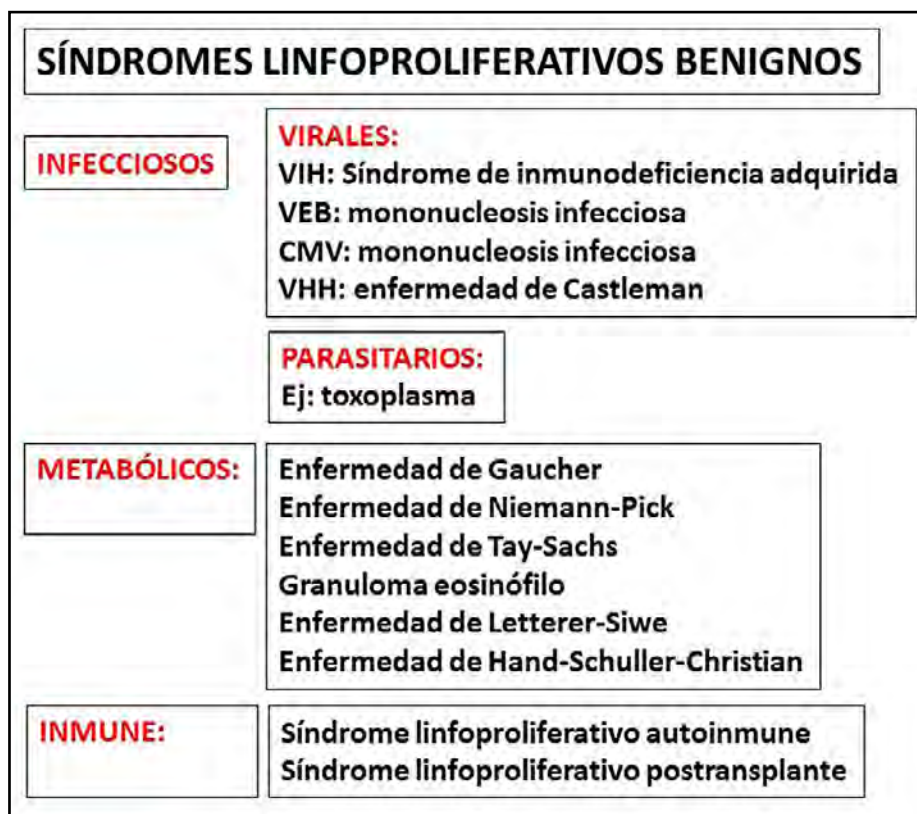
Fig. 19.57 Sarcoma de células dendríticas interdigitadas (scielo).

## Referencias

- Cónsole GM, Vidal MS. Atlas de Histología. Ed. Journal, 2016.
- Fernández JC. El sistema linfático. Ed. Panamericana.
- Gartner LP Histología básica. Ed. Elsevier.
- Robbins. Patología humana. Ed. Elsevier.
- Sobotta - Welsch. Histología. Ed. Panamericana.
- Sternberg SS. Histology for Pathologists. Ed. Raven Press.
- Stevens A, Lowe J. Texto y Atlas de Histología. Ed. Mosby.

SÍNDROMES LINFOPROLIFERATIVOS

¿Qué es un **síndrome linfoproliferativo**? Como su nombre lo indica es una alteración del tejido linfoide caracterizado por una *hiperplasia descontrolada*. En el **cuadro 20.1** se presenta la clasificación básica de los síndromes linfoproliferativos.



Cuadro 20.1 Clasificación de los síndromes linfoproliferativos.

VIH: virus de inmunodeficiencia humana. VEB: virus de Epstein Barr. CMV: citomegalovirus. VHH: virus del herpes humano.

Síndromes linfoproliferativos:

A. Infecciosos: virales:

**1. Mononucleosis infecciosa.**

Es un síndrome linfoproliferativo autolimitado causado por el Virus de Epstein Barr (VEB), de evolución benigna que presenta fiebre, odinofagia, **adenopatías cervicales**, fatiga, cefalea y en casos ca-

racterísticos: **linfocitosis atípica**. La mayoría de los pacientes se recupera de modo espontáneo en 4-6 semanas. Se transmite por saliva, contacto sexual, vías respiratorias, transfusiones.

*Complicaciones:* rotura esplénica, infección secundaria de la garganta, compromiso neurológico y complicaciones hematológicas.

**Etiología:**

**A. Virus de Epstein-Barr (VEB).** Se ve en menores de 5 años y en la segunda década. Hay tropismo por los LB donde ocurre la infección latente que puede reactivarse en períodos de inmunosupresión.

**Fisiopatología:** VEB → células epiteliales de orofaringe → LB → virus que se incorpora al genoma → producción de proteínas víricas. Receptor para VEB: **CD21**. El LB se transforma en una célula activada proliferante. Hay producción de Ac IgM específicos para Ag víricos y Ac no relacionados con Ag víricos-Ac heterófilo. Los LB proliferan indefinidamente de no ser por los LT que desarrollan una intensa respuesta inmunitaria para detener la proliferación de los LB transformados por el virus.

**Clínica:** linfadenopatía y esplenomegalia. Los síntomas alcanzan su mayor intensidad al final de la primera semana y declinan progresivamente. Cuadro febril de 2-3 semanas de duración, faringitis, adenopatías cervicales, mialgias, exantema cutáneo.

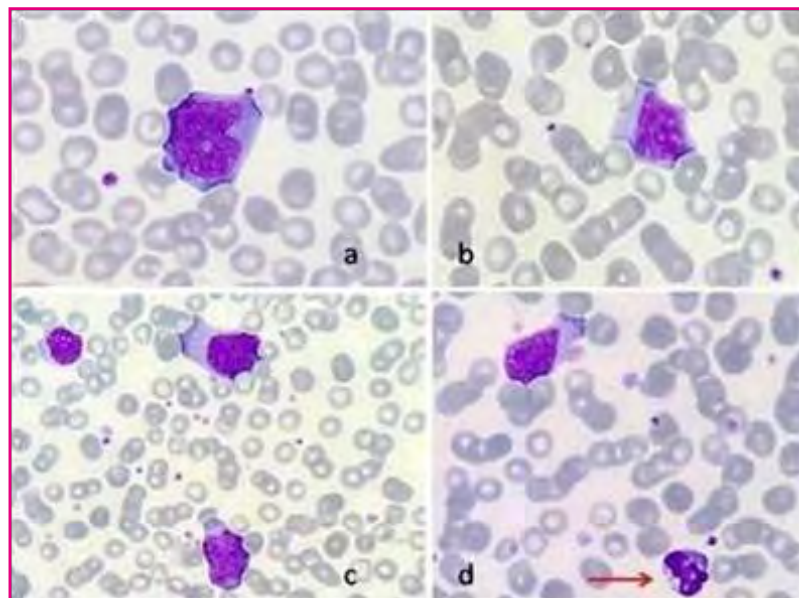
**B. Citomegalovirus (CMV).**

Afecta a adolescentes y adultos, 40% de los casos ocurre a los 30 años. Presenta faringitis, adenopatías, fiebre. La esplenomegalia es infrecuente. Tratamiento: ganciclovir en casos severos.

**C. Herpes virus.**

Se han observado *herpes virus humanos 6A y 6B (VHH-6A/6B) con linfotropismo T*. Aunque ha resultado difícil determinar el grado en que están implicados en la patogenia de muchas enfermedades, la evidencia sugiere que la infección primaria y la reactivación de ambos virus pueden inducir o contribuir a la progresión de varios trastornos linfoproliferativos, que varían de benignos a malignos e incluye enfermedad parecida a la mononucleosis infecciosa, síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos/ reacción farmacológica con eosinofilia y LH de tipo esclerosis nodular.

**Frotis:** de mononucleosis infecciosa (**fig. 20.1 a-d**).



**Fig. 20.1 a-d. Frotis de mononucleosis infecciosa (Atlas de Gech).**

- a. Célula linfoide de gran tamaño, núcleo irregular y citoplasma basófilo irregular.
- b. Linfocito mediano con nucléolos y citoplasma basófilo.
- c. Dos linfocitos activados y linfocito pequeño a la izquierda.



d. Linfocito estimulado con citoplasma basófilo; flecha: célula linfocítica apoptótica.

## 2. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

**Etiología:** *retrovirus de la inmunodeficiencia humana* (VIH) (Fig. 20.2). De acuerdo al conteo de LT-CD4 se determinan las categorías clínicas: asintomático, infección aguda o SIDA.

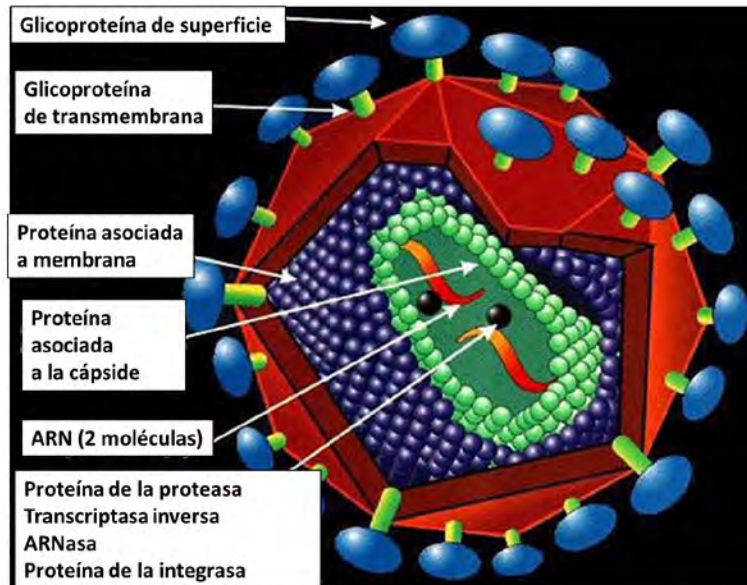


Fig. 20.2 VIH (cofa.org)

**Fisiopatología:** infecta LT-CD4: receptor para VIH.

- Los viriones infectan células.
- Las células infectadas atraviesan el epitelio.
- Son recibidas por células dendríticas (DC) (horas).
- Los LT-CD4+ activados se infectan y diseminan el virus (días).
- Los LT-CD4+ quedan como reservorio en el tejido linfocitario (semanas).
- Los LT-CD8+ hacen un control parcial.
- La respuesta tardía lleva a la producción sostenida de VIH (años) (Fig. 20.3).

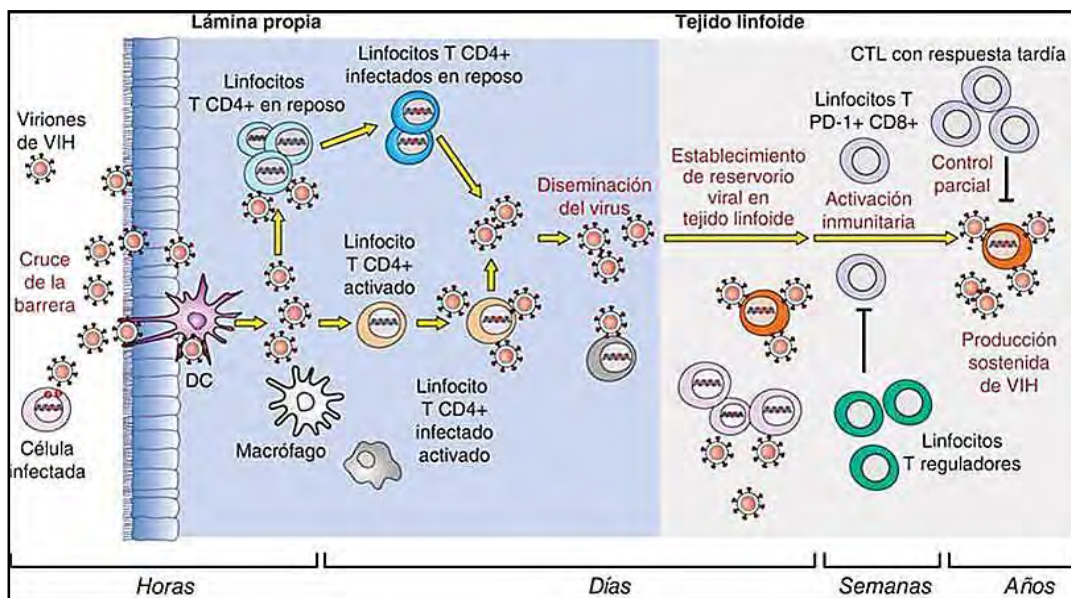


Fig. 20.3 Ciclo de diseminación del VIH (accessmedicina).

**Clínica:** afecta a todas las líneas celulares. Puede presentar: anemia, granulocitopenia, trombocitopenia y más notablemente, *linfopenia* progresiva. Las complicaciones pueden causar *pancitopenia*.

**Tratamiento:** nucleósidos análogos (zidovudina, didanosina, zalcitabina, stavudina, lamivudina) e inhibidores de la proteasa (indinavir, ritonavir, saquinavir).

### 3. Enfermedad de Castleman:

La **enfermedad de Castleman** es un *trastorno linfoproliferativo de células B con etiología desconocida* que puede ser *uni o multicéntrica*.

Se asocia a una **infección por el virus del herpes humano 8 (VHH-8)** en personas con el virus de la inmunodeficiencia humana/síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Este virus también se ha relacionado con el desarrollo del sarcoma de Kaposi. Las personas VIH positivas tienen más probabilidades de tener tanto la enfermedad de Castleman como el sarcoma de Kaposi.

El **VHH-8** puede provocar mal funcionamiento de las células del sistema inmune, haciendo que se reproduzcan rápidamente. Dichas células producen una proteína llamada interleuquina-6 que contribuye al crecimiento en exceso de las células linfáticas y esto lleva a muchos de los síntomas del síndrome linfoproliferativo. Las personas con la enfermedad de Castleman unicéntrica no suelen estar infectadas con el VHH-8.

Clínica:

Forma unicéntrica: en la mayoría de las personas con síndrome linfoproliferativo (Castleman) se presenta un ganglio linfático aumentado, generalmente en el tórax o el abdomen y es muchas veces el único síntoma de la enfermedad. Un **nódulo linfático aumentado** en el tórax puede presionar la tráquea, produciendo problemas respiratorios, tos y cuando se presenta en el abdomen puede causar problemas digestivos y dolor. Forma multicéntrica: los pacientes presentan más de un lugar con ganglios aumentados, los cuales pueden estar localizados en el tórax o el abdomen y también en axilas, ingle y cuello; muchas veces pueden ser vistos o palpados como nódulos bajo la piel. La forma multicéntrica de la enfermedad también puede afectar el tejido linfático de los órganos internos produciendo hepatoesplenomegalia. Síntomas: fiebre, fatiga (anemia), sudoración nocturna, disminución de peso, vómitos, neuropatía, problemas en la piel.

**Histopatología: (Fig. 20.4).**

1. La *variante vascular hialina* se caracteriza por un incremento marcado de folículos anormales con centros germinales atrófos (hialinizados) y amplias zonas periféricas de pequeños linfocitos alrededor de los centros germinales que dan un aspecto de “bulbo de cebolla”. El tejido linfoide interfolicular está hipervascularizado, contiene gran número de vasos sanguíneos pequeños proliferantes. Los sinusoides se encuentran obliterados.

2. La *variante de células plasmáticas* tiene centros germinales hiperplásicos, con folículos hialinos vasculares. La región interfolicular es vascular pero contiene numerosas células plasmáticas.

3. La *enfermedad de Castleman con VHH-8* se caracteriza por preservación de la arquitectura nodal y proliferación de folículos que varían de hiperplásicos a involucionados. La región interfolicular contiene vasos sanguíneos proliferantes y células plasmáticas maduras. Se encuentran células plasmáticas variantes VHH-8 e incremento en el número de inmunoblastos en las zonas externas de algunos folículos que pueden invadir los centros germinales. Estas células podrían formar microlinfomas.

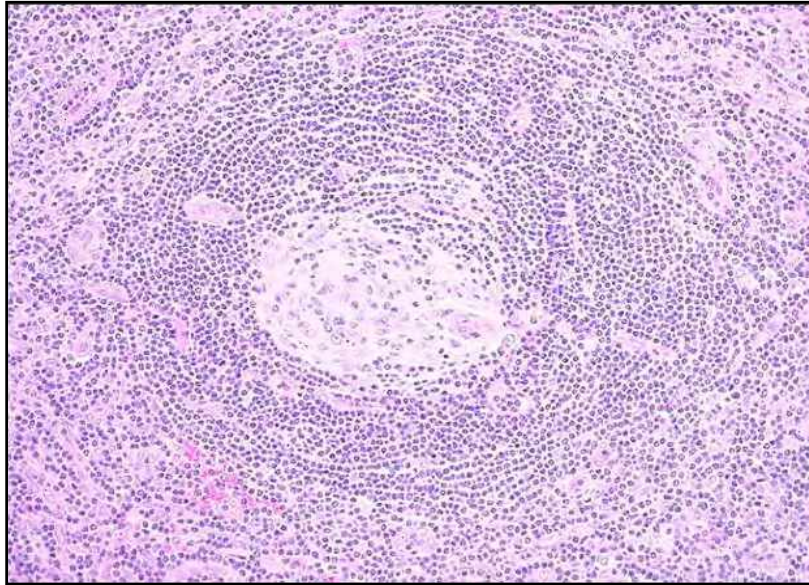


Fig. 20.4 Enfermedad de Castleman (nipalos).

**Tratamiento.**

Unicéntrico: cirugía. Multicéntrico: terapias sistémicas: quimioterapia, anticuerpos monoclonales, corticosteroides, medicamentos antivirales, y moduladores inmunes.

**B. Parasitarios:**

**4. Toxoplasmosis.**

**Etiología:** *Toxoplasma gondii*: es un protozooario coccidio intracelular estricto. Habita en todos lados, pero prefiere el trópico (Fig. 20.5).

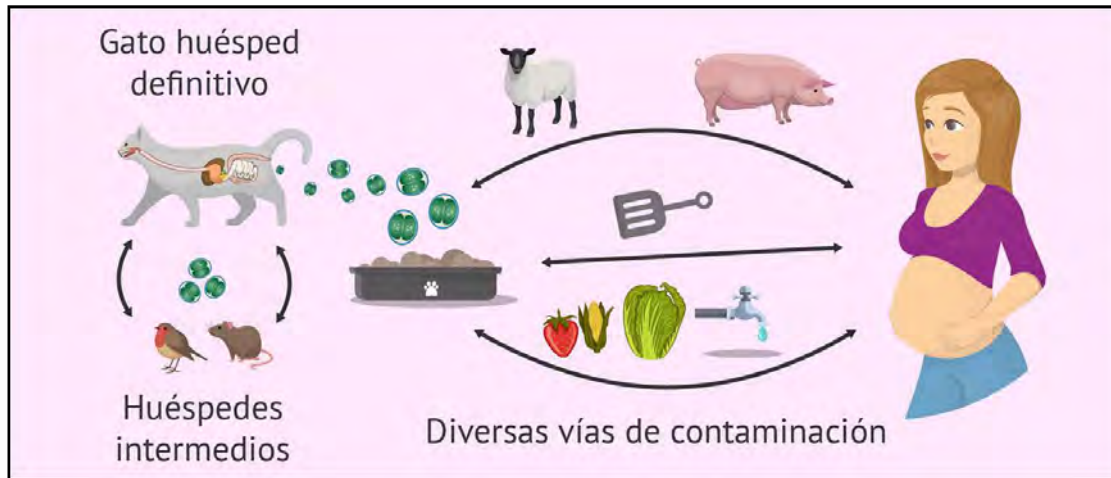


Fig. 20.5 *Toxoplasma gondii* (cofa.org).

**Huéspedes intermedios:** humano, oveja, ratón, cerdo, aves.

**Huésped definitivo:** felino (gato) (Fig. 20.6).

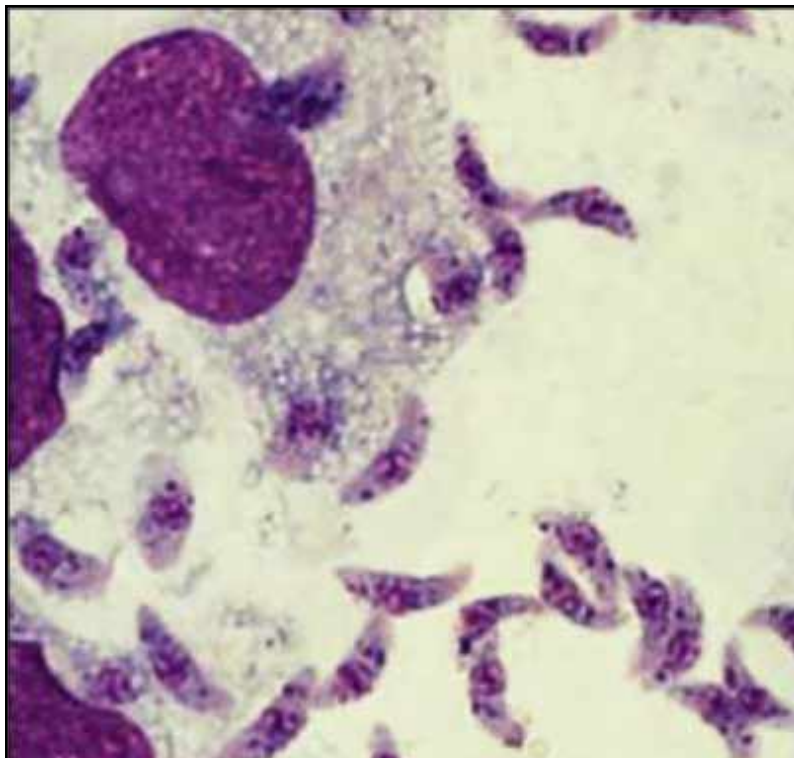
**Transmisión:** oral, sangre. El parásito penetra a través de la mucosa intestinal del huésped e induce secreción de IgA secretora específica. Se activan los macrófagos → hay muerte del parásito o replicación del mismo dentro de la célula.



**Fig. 20.6 Diseminación del toxoplasma** (reproduccionasistida).

**Clínica:** en el individuo inmunocompetente pasa inadvertido en el 80-90%. Hay frecuente *linfadenopatía cervical*. Toma varios órganos.

**Histopatología:** se observan *toxoplasmas* en cerebro (Fig. 20.7).



**Fig. 20.7 Toxoplasmas en cerebro** (Atlas de Gech).

**Tratamiento:** pirimetamina + sulfadiazina ó clindamicina.

C. Metabólicos:

## 5. Enfermedad de Gaucher.

En la **enfermedad de Gaucher** los *macrófagos acumulan glucocerebrósidos por deficiencia la enzima glucocerebrosidasa* (enfermedad lisosómica).

**Etiología:** genética. Hay deficiencia hereditaria de una de las enzimas lisosomales requeridas para la degradación glucolipídica (cromosoma 1). Genética: hay 100 mutaciones detectadas, deleciones y fusión de genes causantes de la enfermedad.

**Clínica: Tipo 1:** ausencia de síntomas neurológicos. **Tipo 2:** neuropatía infantil aguda. **Tipo 3:** juvenil. Es un desorden neuropático con aparición tardía de los síntomas y un mejor pronóstico.

Presenta esplenomegalia, retardo del crecimiento, enfermedad pulmonar severa, cianosis, síntomas neurológicos, lesiones esqueléticas.

**Frotis: célula de Gaucher:** *macrófago cargado de glucocerebrósidos* que dan al citoplasma un aspecto de papel de pergamino (**Fig. 20.8**).



Fig. 20.8 Célula de Gaucher (Gaucher tipo 1) (Atlas de Gech).

**Tratamiento:** sustitutivo con reposición de la enzima.

## 6. Enfermedad de Niemann-Pick.

Enfermedad caracterizada por *acumulación de esfingomielina y colesterol en los macrófagos* (enfermedad lisosómica) *de órganos importantes como hígado y bazo*.

Hay 4 formas A, B, C, D. Las más frecuentes son las 3 primeras.

**Etiología:** enfermedad genética heredada de forma autosómica recesiva.

**Clínica:**

**Tipo A:** **la esfingomielina se acumula en todos los tejidos, entre los que se incluye el cerebro.** Es poco frecuente, pero muy severa y se manifiesta en etapas muy tempranas de la vida, en los tres primeros meses. Presenta abdomen de gran tamaño, pérdida progresiva de las habilidades motoras tempranas y mancha roja fresa en el ojo.

**Tipo B:** **los órganos más dañados son los pulmones,** pero no hay afectación neurológica, por lo que el pronóstico es mejor. Se presenta en la infancia y en la adolescencia.

Tanto el *tipo A* como el *tipo B* se originan por un *déficit de esfingomielinasa*, una enzima que ayuda a descomponer la esfingomielina. La esfingomielina mejora el aislamiento de las células nerviosas y favorece la transmisión del impulso nervioso; sin embargo, si no se metaboliza por la deficiencia de esfingomielinasa, da lugar a una acumulación dañina.

**Tipo C:** ictericia al nacimiento. Hepatoesplenomegalia, ataxia, distonía, convulsiones. **Está causada por una lipidosis (trastorno metabólico que provoca una acumulación de lípidos en órganos como el bazo, el hígado y el cerebro)**, lo que deriva en una grave afección neurológica. Puede presentar también de forma precoz en la infancia o más tarde, durante la adolescencia.

**Tipo D:** se la considera una variación del tipo C, y tiene muy similares manifestaciones. Algunos autores citan la existencia de un quinto tipo E, que afectaría a adultos.

**Frotis de médula ósea:** presencia de *macrófagos con esfingomielina* (fig. 20.9).

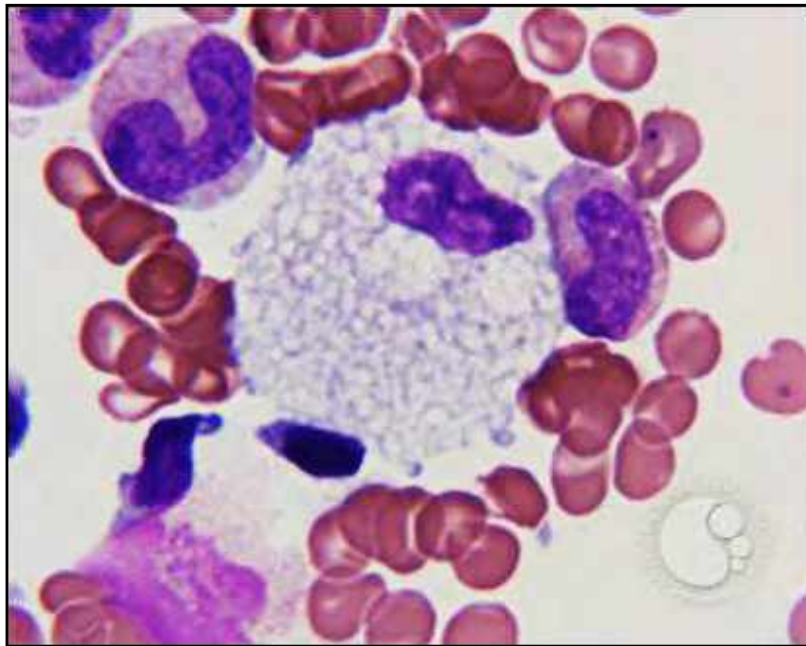


Fig. 20.9 Médula ósea: macrófago con esfingomielina (Am Society Hematology).

**Tratamiento:** terapia génica, reemplazo de enzimas.

### 7. Enfermedad de Tay-Sachs.

**Etiología:** se altera el *metabolismo de los gangliósidos por deficiencia de la enzima B-hexosaminidasa* (enfermedad lisosómica). Los gangliósidos se acumulan en los macrófagos del tejido nervioso, con un deterioro neurológico. Se hereda como un trastorno autosómico recesivo. Se halla en judíos. Hay formas infantil, juvenil y del adulto.

**Clínica:** pérdida de habilidades motoras, ceguera, sordera, demencia, convulsiones, parálisis.

**Histopatología:** *depósito de gangliósidos en macrófagos* (fig. 20.10).

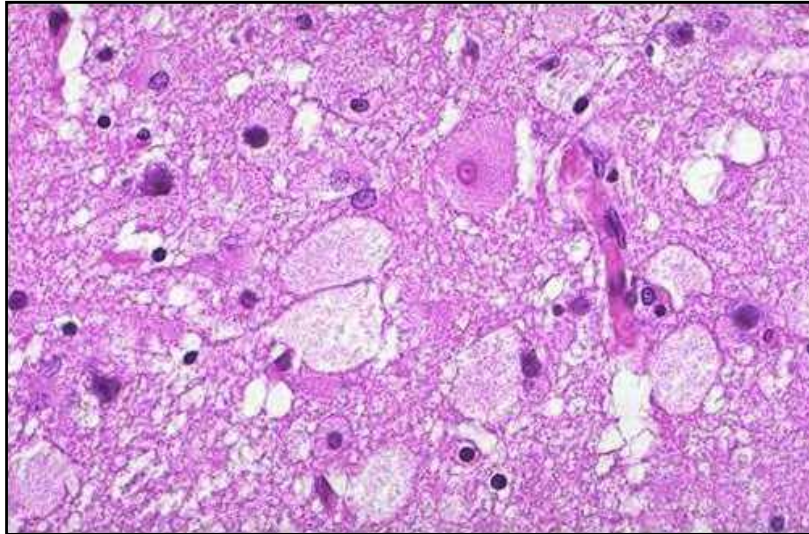


Fig. 20.10 Cerebro: neuronas hipertrofiadas con gangliósidos en macrófagos (googlesites).

**Tratamiento:** medidas de soporte.

#### 8. Histiocitosis X:

Las **histiocitosis** constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades de causa desconocida que se caracterizan por la *proliferación de células del sistema mononuclear fagocítico: monocitos, macrófagos, células dendríticas*, en diferentes órganos y sistemas. Dicha proliferación puede ser *localizada* (lesión aislada en piel o hueso) o *generalizada*, afectando varios órganos o sistemas. Son enfermedades poco frecuentes, y de predominio en la edad infantil.

Presentan una *reacción granulomatosa* frente a: infecciones crónicas, respuesta del injerto contra el huésped, síndrome linfoproliferativo ligado al cromosoma X o lipoidosis hereditarias.

**A. Granuloma eosinofílico:** *forma benigna con lesiones óseas únicas de tipo lítico*. Es una enfermedad infrecuente que suele afectar de forma predominante a los varones. Se desarrolla durante la infancia y la adolescencia.

**Clínica:** afecta a uno o múltiples huesos, los más frecuentes son los del cráneo, huesos largos, costillas, vértebras y mandíbula. Los hallazgos radiológicos craneales consisten en lesiones osteolíticas redondeadas de bordes marcados y que pueden traspasar las capas óseas.

**Histopatología:** se observa una proliferación granulomatosa con varios tipos celulares: linfocitos, macrófagos, plasmocitos y *gran número de eosinófilos* (Fig. 20.11).

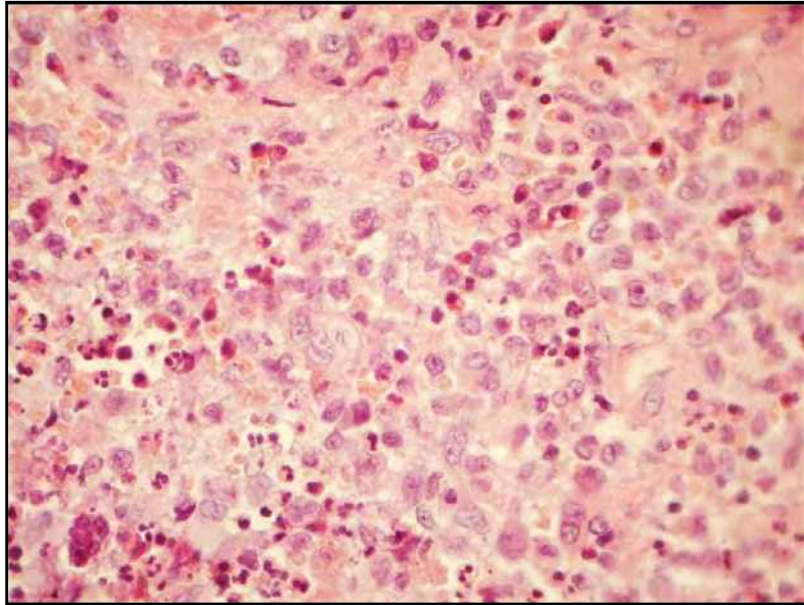


Fig. 20.11 Granuloma eosinofílico (Patol. oral).

El tratamiento dependerá de la afectación clínica del paciente.

**B. Enfermedad de Letterer Siwe:** *histiocitosis X de forma aguda diseminada y de mal pronóstico.*

**C. Enfermedad de Hand-Schuller-Christian:** *forma crónica multifocal.* Es una histiocitosis X que afecta a niños jóvenes.

**Clínica:** presenta la triada: *exofthalmos, diabetes insípida y granulomas o lesiones líticas óseas.* Toma piel, mucosa oral, SNC, ganglios linfáticos, hígado, pulmón, bazo, tracto gastrointestinal. La diabetes insípida se produce por lesión a tallo hipotalámico.

**Histopatología:** se observa *lesión proliferativa de histiocitos no neoplásica* secundaria a defectos de la inmunoregulación (Fig. 20.12).

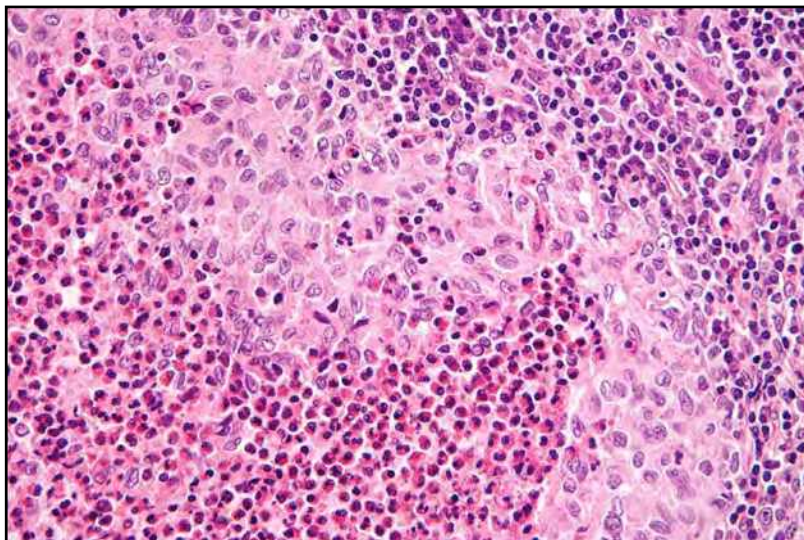


Fig. 20.12. Histiocitosis X (Pinterest).

D. Inmunes:

9. Síndrome linfoproliferativo autoinmune.

El **síndrome linfoproliferativo autoinmune (SLA)** resulta de un defecto en la *apoptosis de los linfocitos* que cursa con *linfadenopatía, hepatoesplenomegalia y manifestaciones autoinmunes.* La herencia es



autosómica dominante con penetración variable. Las mutaciones en la mayoría de pacientes se producen en el gen que codifica para la proteína Fas. Algunas formas no implican mutaciones del gen *FAS*. Los autoanticuerpos de estos pacientes se dirigen en la mayoría de los casos contra eritrocitos, neutrófilos y plaquetas produciéndose con frecuencia *anemia hemolítica*, *neutropenia autoinmune* y *púrpura trombocitopénica autoinmune*.

Cursa con expansión marcada de linfocitos T que expresan un receptor de células T alfa/beta, pero son dobles negativos para los marcadores de superficie CD4 y CD8 (TCR alfa/beta+ CD4- CD8-). La proliferación linfocitaria es, por lo general, benigna, pero en estos pacientes se incrementa el riesgo de desarrollar linfoma de Hodgkin (LH) y linfoma no Hodgkin (LNH).

La linfoproliferación no maligna generalmente se manifiesta en los primeros años de vida, aumenta y disminuye de modo inexplicable, y luego suele descender sin tratamiento en la segunda década de la vida. Aunque la autoinmunidad a menudo no está presente en el momento del diagnóstico o en el momento de la linfoproliferación, los autoanticuerpos pueden detectarse antes de que la enfermedad autoinmune se manifieste clínicamente.

Fisiopatología y genética.

El SLA se define como un *defecto en la vía de la apoptosis linfocitaria*. En condiciones normales, los linfocitos T y B activados aumentan la expresión de **Fas (CD95)** y los linfocitos T activados incrementan la expresión de Fas ligando. Fas y Fas ligando interactúan activando el dominio asociado a Fas que pone en marcha la *cascada de la caspasa* que culmina en la degradación de ADN, proteólisis y **apoptosis o muerte celular**. La apoptosis mediada por Fas es conocida como vía extrínseca de la apoptosis, existiendo una vía intrínseca que se activa por etiologías que producen estrés celular, disminuyendo la permeabilidad de la membrana mitocondrial y activando la apoptosis. Una apoptosis defectuosa conlleva a linfoproliferación, alteraciones autoinmunes y cáncer.

En el 70% de los pacientes con SLA se encuentra una mutación genética responsable. La mayoría (60-70%) son mutaciones del gen *FAS* en la línea germinal con *herencia autosómica dominante*, mientras que en un 10% de los casos se trata de *mutaciones somáticas del mismo gen*. Es menos frecuente que la mutación se presente en el Fas ligando (*FAS-L*) (< 1% de los pacientes) y en la caspasa 10 (2-3% de los casos). Hasta en un 20-30% no se identifica ninguna mutación genética.

**Clínica:** la difusión de los avances en el conocimiento del SLA entre los clínicos en general y los pediatras en particular, ha permitido que esta rara entidad se diagnostique con cada vez mayor frecuencia. La edad media de presentación está entorno a los 2 años.

Los hallazgos clínicos más frecuentes son: linfadenopatía, hepatomegalia y/o esplenomegalia, como manifestaciones de proliferación linfoide. Estos hallazgos clínicos obligan a plantear un diagnóstico diferencial con neoplasia e infecciones.

Dicha linfoproliferación aparece a edades tempranas, afectando sobre todo a cadenas cervicales, axilares e inguinales. El mediastino y el retroperitoneo también suelen estar afectados cuando se realizan estudios de imagen. En ocasiones, la linfoproliferación es masiva y compromete órganos vitales. El bazo suele estar aumentado en más del 85% de los pacientes con tamaño fluctuante a lo largo de los años y el hígado en un 45%. En general, la linfoproliferación mejora con la edad.

Las alteraciones autoinmunes constituyen la segunda manifestación en frecuencia, presentando estos pacientes citopenias autoinmunes que, por orden de frecuencia, afectan a la serie roja (anemia hemolítica autoinmune), a la serie megacariocítica (trombocitopenia inmune con anticuerpos antiplaquetarios positivos) y a la serie granulocítica (neutropenia autoinmune con anticuerpos antineutrófilos positivos).

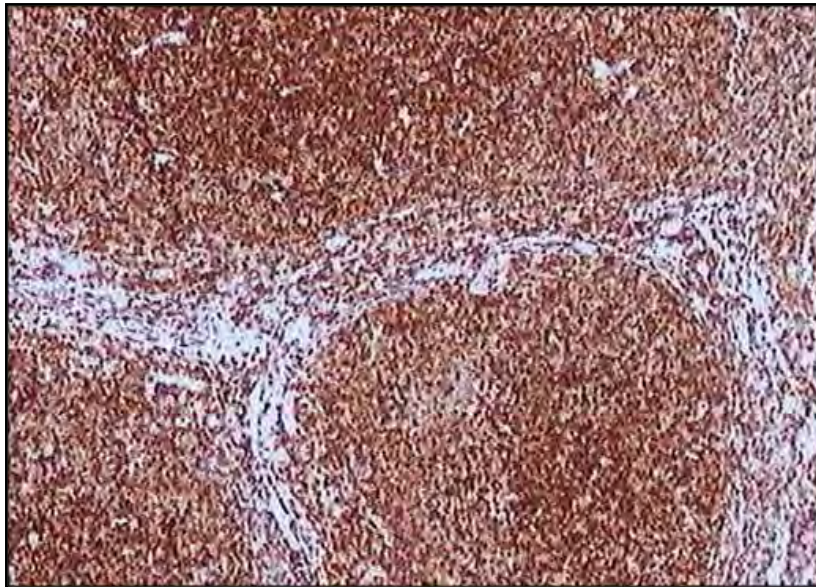
Los pacientes con SLA tienen un riesgo aumentado de desarrollar procesos malignos. El riesgo exacto se desconoce, pero se describe entre un 10 y un 20%, siendo el linfoma no Hodgkin el más frecuente y los pacientes con mutación dominante negativa del gen *FAS*, son los de mayor riesgo.

**Diagnóstico:** anormalidades de laboratorio:

- Pruebas anormales de biomarcadores (interleuquina-10 y 18, ligando Fas y vitamina B<sub>12</sub>).
- Defecto en el receptor del factor de necrosis tumoral *in vitro* 6 (Fas) mediado por apoptosis.

- Las células T expresan el receptor  $\alpha/\beta$  de células T, pero carecen tanto de CD4 como de CD8.
- Identificación de variantes patógenas en genes relevantes para la vía Fas de la apoptosis. Estos genes incluyen *FAS*, *CASP10* y *FASGL*. Hasta un 20% de los pacientes con manifestaciones clínicas no han tenido una etiología genética identificada.

**Histopatología:** se observa *preservación arquitectural, con hiperplasia folicular reactiva y marcada expansión paracortical*. Esta última puede ser tan intensa, junto a un índice proliferativo tan alto, que sugieran fuertemente linfoma, lo que justifica algunas interpretaciones erróneas (**Fig. 20.13**).



**Fig. 20.13 Síndrome linfoproliferativo autoinmune (Fenexer).**

**Tratamiento:** se centra en la monitorización y el tratamiento de la linfoproliferación, el hiperesplenismo, los linfomas y las citopenias. Los **corticosteroides y la terapia inmunosupresora** no disminuyen la linfadenopatía a largo plazo y generalmente se reservan para complicaciones graves de la linfoproliferación y/o manifestaciones autoinmunes. La experiencia con *sirolimus* sugiere que es el agente preferido en el tratamiento de la linfoproliferación de una manera más sostenida.

La **esplenectomía** se reserva como una opción de último recurso en el tratamiento de citopenias refractarias y/o hiperesplenía grave potencialmente mortales debido al alto riesgo de recurrencia de citopenias y sepsis posesplenectomía.

**Prevención de manifestaciones primarias:** el **trasplante de médula ósea** (hemocultivo hematopoyético) es el único tratamiento curativo y se ha realizado principalmente con fenotipos clínicos graves con FAS causado por variantes patógenas bialélicas, con severidad y/o citopenias autoinmunes refractarias, con linfoma y frente a complicaciones a partir de la terapia inmunosupresora.

**Agentes/circunstancias que se deben evitar:** se desaconseja la esplenectomía, ya que generalmente no conduce a la remisión permanente de la autoinmunidad y se asocia con un mayor riesgo de infección. La aspirina y otros medicamentos antiinflamatorios no esteroideos deben usarse con precaución en individuos con trombocitopenia inmune, ya que pueden interferir con la función plaquetaria.

El diagnóstico definitivo de SLA requiere la presencia de los 2 criterios necesarios linfadenopatía y/o esplenomegalia de causa no infecciosa ni maligna de al menos 6 meses de evolución. Cuando el paciente cumple los 2 criterios necesarios y cualquiera de los criterios accesorios clasificados actualmente como secundarios, se considera como diagnóstico probable el SLA.

## 10. Síndrome linfoproliferativo postrasplante

Los trastornos linfoproliferativos postrasplante forman un grupo heterogéneo que complican los trasplantes de médula ósea y de órganos sólidos. Presentan una histología polimórfica o monomórfica. Si bien ambos son el resultado final de las terapias inmunosupresoras, se cree que sus orígenes son diferentes. Se ha encontrado que la proporción relativa de histología polimórfica versus monomórfica ha cambiado con un aumento en la proporción de casos monomórficos. El cambio se ve con mayor fuerza en los receptores de trasplantes que fueron positivos al VEB en el momento del trasplante. Las causas potenciales son los cambios en los regímenes inmunosupresores con un mayor uso de tacrolimus. Los receptores de trasplante en general tienen un aumento de seis veces en el riesgo de desarrollar cualquier tipo de LNH y los síndromes linfoproliferativos ocurren hasta en un 10% de los receptores.

## Referencias

- Aguilera N, Gru AA. Reexaminar los trastornos linfoproliferativos postrasplante: tipos recientemente reconocidos y enigmáticos. *Sem Diagn Pathol*, doi: 10.1053/j.semdp, 2018.
- Angelini A y col. Current concepts for the diagnosis and management of eosinophilic granuloma of bone. *J Orthop Traumatol* 18(2):83-90, 2017.
- Bhargava D et al. Hand-Schüller-Christian disease. *Indian J Dent Res* 23(6):830-2, 2012.
- Bleesing JJ et al. Immunophenotypic profiles in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Blood*, 98:2466-2473, 2001.
- Bleesing JJH, Nagaraj CB, Zhang K. Síndrome linfoproliferativo autoinmune. Adam MP , Ardinger HH , Pagon RA , Wallace SE , Bean LJH , Stephens K , Amemiya A , editores. *GeneReviews*. Seattle (WA): Univ. Washington, Seattle, 2017.
- Chen M, Wang J. Gaucher disease: review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 132(5):851-3, 2008.
- Chiesa R, Veys P. Reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplant in primary immune deficiencies. *Expert Rev Clin Immunol* 8:255-266, 2012.
- De Stefano CB et al. Manejo de los trastornos linfoproliferativos postrasplante. *Br J Haematol* Doi: 10.1111/bjh.15263, 2018.
- Dunmire SK, Hogquist KA, Balfour HH. Infectious mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol* 390(Pt 1):211-240, 2015.
- Eliassen E et al. Síndromes linfoproliferativos asociados con herpesvirus humano-6A y herpesvirus humano-6B. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 10 (1):e2018035, 2018.
- Fernandes Filho JA, Shapiro BE. Enfermedad de Tay-Sachs. *Arch Neurol* 61(9): 1466-8, 2004.
- Garrido Colino C. Avances en el conocimiento y manejo del síndrome linfoproliferativo autoinmune. *An Pediatr (Barc)* 80:122, 2014.
- Gru AA et al. Trastorno linfoproliferativo primario de células T CD4 + cutáneo pequeño/mediano: características clínicas e histopatológicas, diagnóstico diferencial y tratamiento. *Sem Cutan Med Surg* 37(1):39-48, 2018.
- Hua Xi Kou Qiang Yi Zue Za Zhi 25(5):517-9, 2007.
- Jack AS et al. T cell lymphoproliferative disorders. In: Hancock BW, Selby PJ, MacLennan K, Armitage JO. *Malignant lymphoma*. Arnold London, 55-69, 2000.
- Magerus-Chatinet A et al. FAS-L, IL-10, and double-negative CD4- CD8- TCR alpha/beta+ T cells are reliable markers of autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) associated with FAS loss of function. *Blood*, 113:3027-3030, 2009.
- Mohseni M, Bonifacio MP. Mononucleosis. *StatPearls* [Internet].
- Muranda M y col. Granuloma eosinofílico. *Rev Med Chil* 94(7):419-25, 1966.

- Naranjo A y col. Aplicación de las técnicas inmunohistoquímicas al estudio de los síndromes linfoproliferativos. II Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica.
- Oliveira JB et al. Revised diagnostic criteria and classification for the autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS): Report from the 2009 NIH International Workshop Blood, 116:e35-e40, 2010.
- Ozsoy M et al. Formas raras de enfermedad de Castleman que imitan la malignidad: afectación mesentérica y pancreática. Cureus 10(3):e2310, 2018.
- Pereira AAC et al. Manifestación oral de granulomatosis linfomatoide. Head Neck, doi: 10.1007/s12105-018-0910-x, 2018.
- Rao VK et al. Use of rituximab for refractory cytopenias associated with autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). Pediatr Blood Cancer, 52:847-852, 2009.
- Rao VK, Oliveira JB. How I treat autoimmune lymphoproliferative syndrome. Blood, 118: 5741-5751, 2011.
- Ribeiro C et al. La enfermedad de Castleman multicéntrica en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana: dos informes de casos. J Med Case Report 12(1): 117, 2018.
- Rieux-Laucat F et al. Autoimmune lymphoproliferative syndromes: genetic defects of apoptosis pathways. Cell Death Differ 10:124-133, 2003.
- Sleight BJ et al. Correction of autoimmune lymphoproliferative syndrome by bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant 22:375-380, 1998.
- Smith AR et al. Hematopoietic cell transplantation comorbidity index predicts transplantation outcomes in pediatric patients. Blood 117:2728-2734, 2011.
- Smith L, Mullin S, Schapira AHV. Información sobre la biología estructural de la enfermedad de Gaucher. Exp Neurol 298 (Pt B):180-190, 2017.
- Tommasini A et al. Immunomodulatory drugs in autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS). Pediatr Blood Cancer 58:310, 2011.
- Torres S et al. Enlaces lisosomales y mitocondriales en la enfermedad de Niemann-Pick. Front Physiol 8:982, 2017.
- Tsai DE et al. La cara cambiante del trastorno linfoproliferativo postrasplante: cambios en la histología entre 1999 y 2013. Am J Hematol doi: 10.1002/ajh.25116; 2018.
- Zhou HM et al. Características clínicas y patológicas de la enfermedad de Letterer-Siwe : informe de un caso y revisión.

**A. Desarrollo de los linfocitos B.** Las *células progenitoras B* originan *células B no comprometidas (vírgenes)* que van al centro germinal donde se enfrentan a antígenos (Ag) y se forman *células B comprometidas, células B memoria y plasmocitos* (Fig. 21.1).

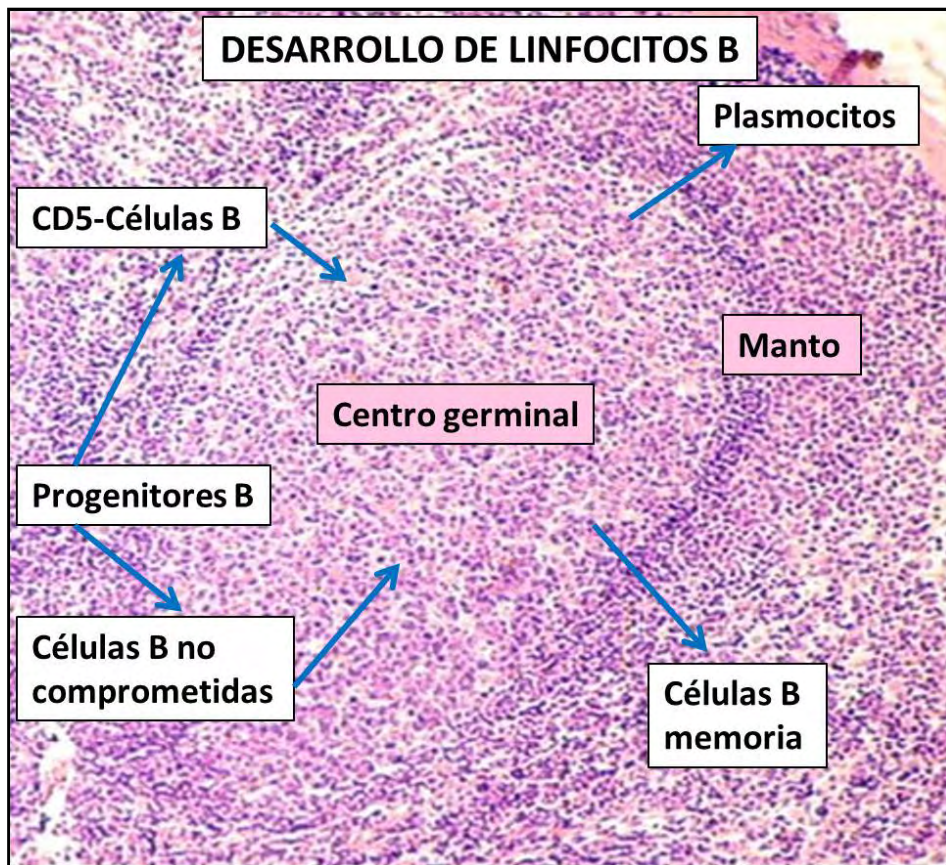


Fig. 21.1 Desarrollo de los linfocitos B.

Los programas regulatorios de células B y plasmocitos se muestran en la **figura 21.2**.

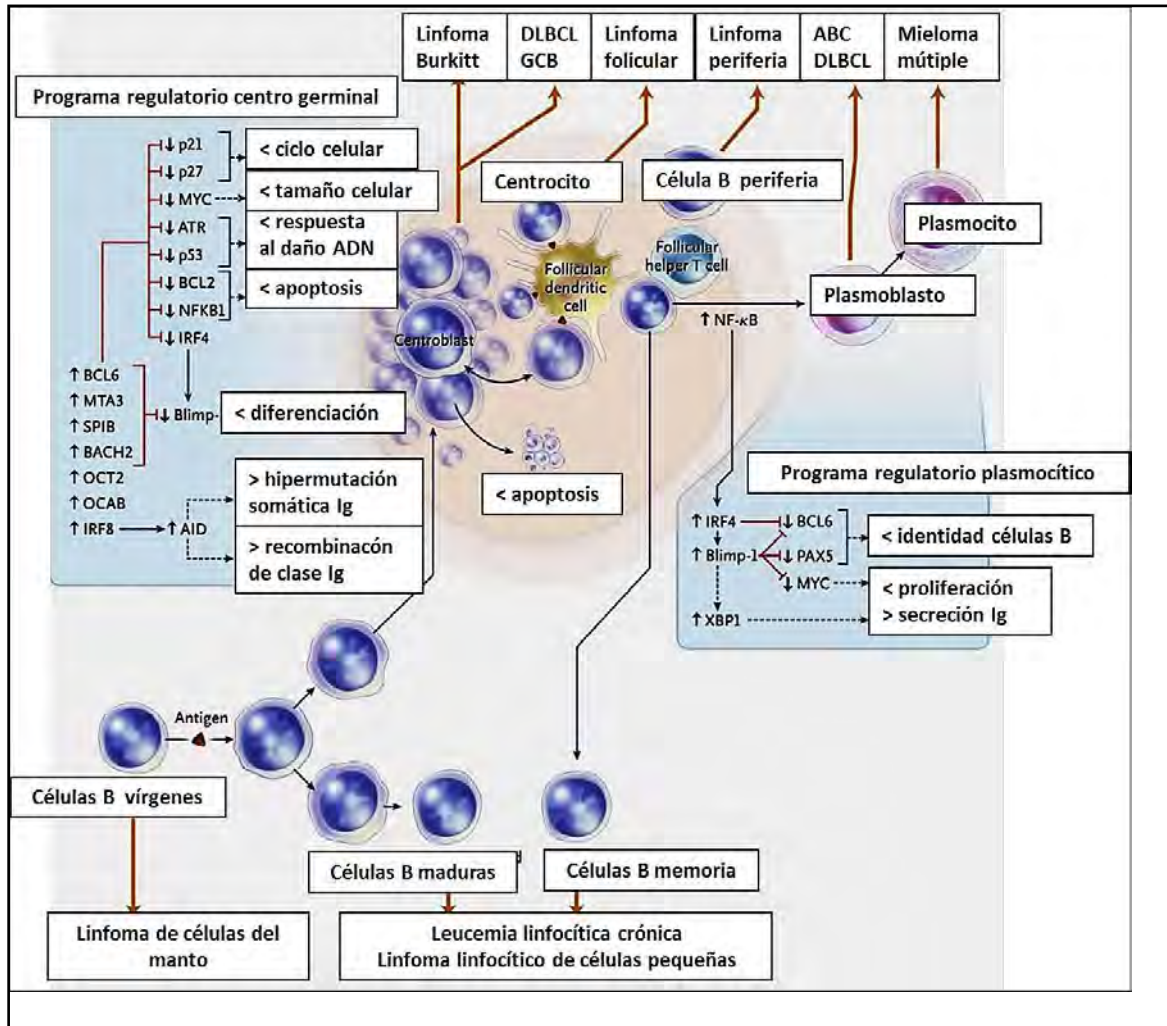


Fig. 21.2 Programas regulatorios de células B y plasmocitos (Phimaimedicine).

Las *células B vírgenes* procesan un antígeno y originan *células B maduras* y *B memoria*.

El *programa regulatorio del centro germinal* origina descenso del ciclo celular, menor tamaño celular, menor respuesta al daño del ADN y disminución de la apoptosis, con menor diferenciación y mayor hipermutación somática/recombinación de clase de inmunoglobulina (Ig). Los centrocitos y LB periféricos dan *linfomas* y los plasmocitos originan *mieloma múltiple* mediante un *programa regulatorio plasmocítico*.

**B. Desarrollo de los linfocitos T.** Los linfocitos provenientes de la médula ósea, llegan al *timo* donde se produce *selección positiva y negativa* que determina su diferenciación en *linfocitos T colaboradores (CD4+)* y *citotóxicos (CD8+)* que se ubicarán en las zonas T dependientes de los órganos y tejidos linfáticos (Fig. 21.3).

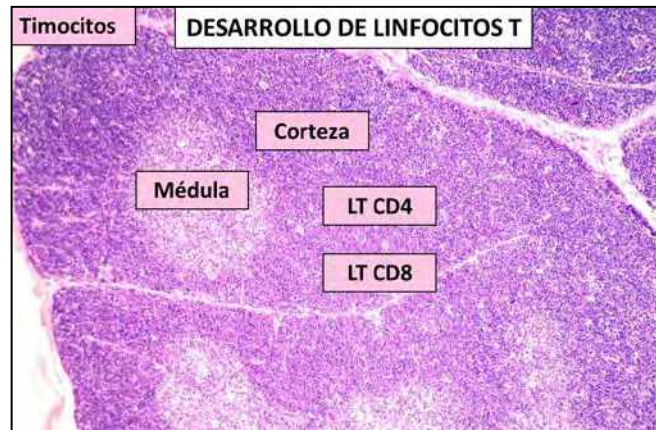


Fig. 21.3 Desarrollo de los linfocitos T.

### C. Neoplasias de linfocitos B.

Las **Figuras 21.4-21.6** presentan las neoplasias provenientes de:

*Células progenitoras B:*

- Leucemia linfoide aguda.
- Linfoma linfoblástico.

*Células B maduras (CD5):*

- Leucemia linfoide crónica.

*Manto:* linfoma del manto.

*Plasmocitos:* mieloma.

*Células B memoria:*

- Leucemia linfoide crónica y prolinfocítica.
- Linfoma Burkitt.
- Linfoma de mucosas (MALT).
- Linfoma difuso de células B.

*Centro germinal:*

- Linfoma folicular.
- Linfoma de Hodgkin (LH).

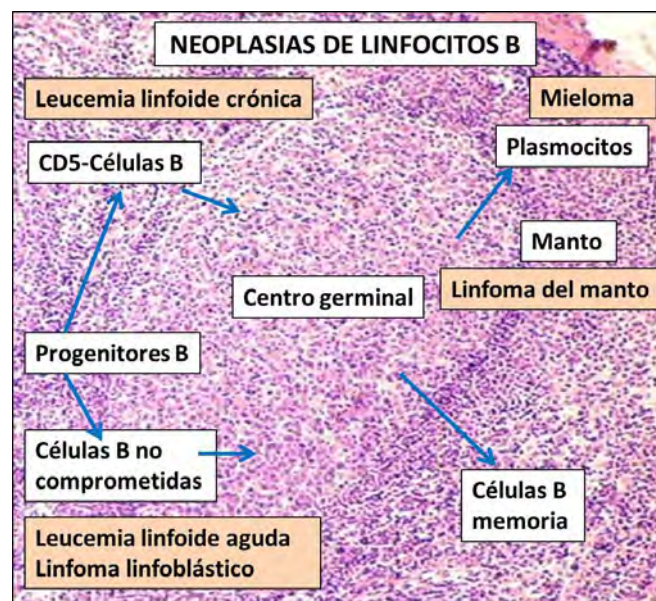


Fig. 21.4 Neoplasias de linfocitos B.

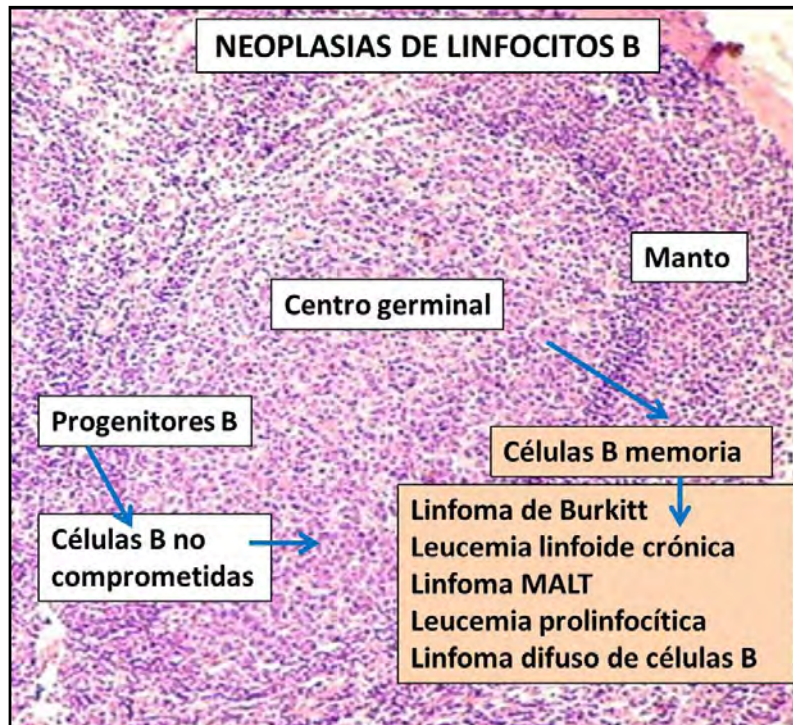


Fig. 21.5 Neoplasias de linfocitos B.

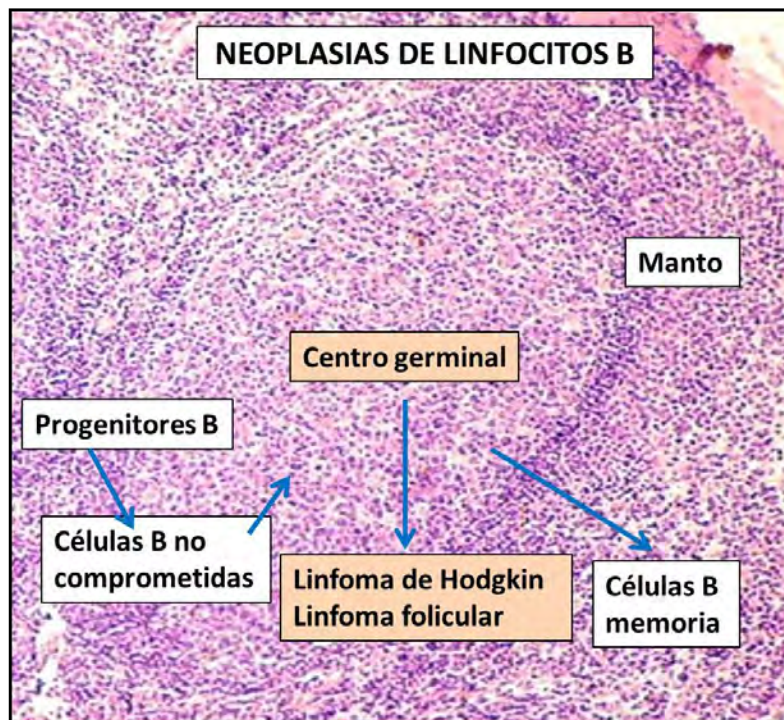
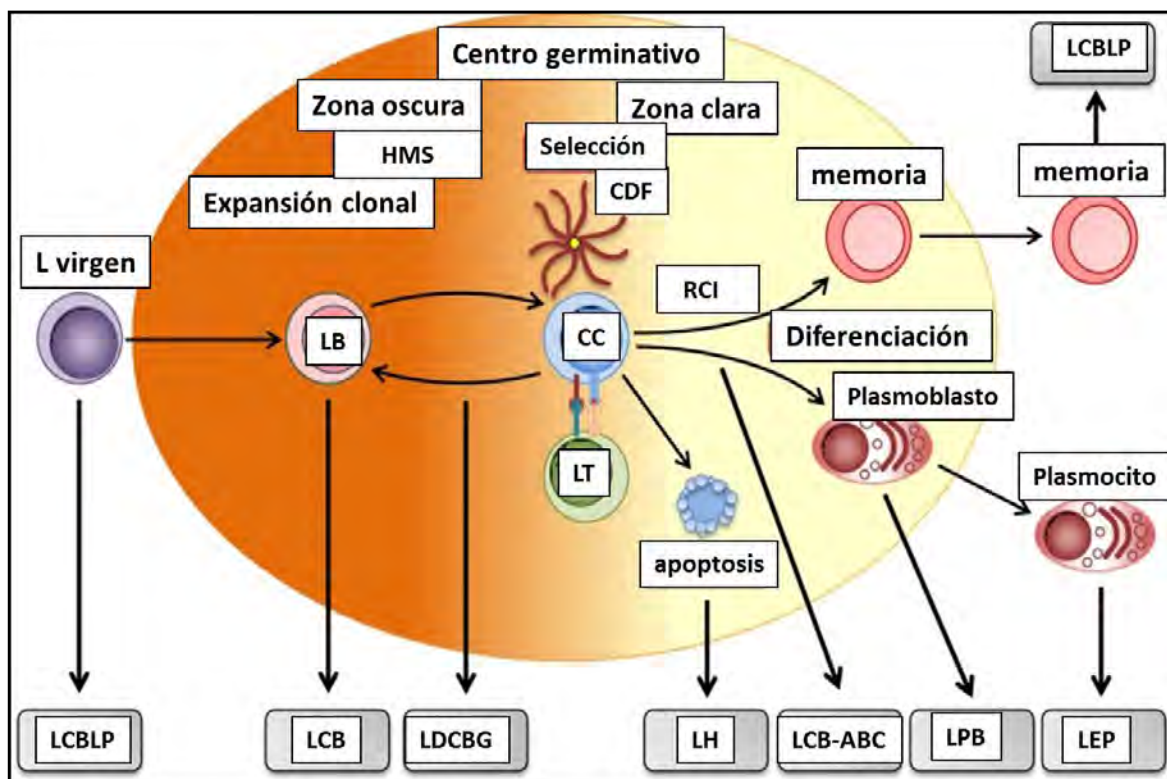


Fig. 21.6 Neoplasias de linfocitos B.

Las *células B no comprometidas* (*vírgenes*) migran a los órganos linfoides secundarios donde se exponen al antígeno y se diferencian en *centroblastos* (CB) que experimentan expansión clonal dentro de la zona oscura del centro germinal. Durante la proliferación, el proceso de *hipermutación somática* (HMS) introduce mutaciones puntuales en la región variable de las secuencias de cadena pesada y ligera



de Ig, generando así células B con *receptores de células B* (RCB). Los **centroblastos** posteriormente se diferencian en **centrocitos** (CC) y migran a la zona clara. Sólo las células B con mutaciones que mejoran la afinidad del antígeno interactuarán con las **células dendríticas foliculares** (CDF) y recibirán las señales de supervivencia de células T apropiadas para evadir la apoptosis. Las células B seleccionadas con antígeno pueden someterse a nuevas rondas de proliferación, mutación y selección reciclando a la zona oscura. Las células B dentro de la zona clara pueden someterse a *recombinación de cambio de clase de Ig* antes de salir del centro germinal, ya sea como **células B memoria** o **células plasmáticas**. Debido a estos procesos, las células B del centro germinal son susceptibles al daño genético, produciéndose traslocaciones y mutaciones cromosómicas que dan lugar a los diferentes linfomas B derivados de las células B bloqueadas en las distintas etapas de diferenciación: linfoma plasmoblástico (LPB). Las células B dentro de la zona clara pueden someterse a recombinación de cambio de clase de inmunoglobulina, antes de salir del centro germinal, ya sea como **células B memoria** o **células plasmáticas** (Fig. 21.7).



**Fig. 21.7 Centro germinal: origen de diferentes linfomas de células B.** HMS: hipermutación somática; CB: centroblasto; CC: centrocito; RCI: recombinación de cambio de clase de Ig; CDF: célula dendrítica folicular; LCBLP: linfoma linfoplasmocítico; LCB: linfoma células B; LDCBG: linfoma difuso células B grandes; LH: linfoma Hodgkin; linfoma células B-ABC: LCB-ABC; linfoma plasmoblástico B: LPB; LEP: linfoma de efusión primaria (Shannon-Lowe C et al, 2017).

#### D. Neoplasias de linfocitos T.

Los linfocitos T (LT) de la *zona paracortical del ganglio linfático* originan *linfoma de células T periféricas* (Fig. 21.8).

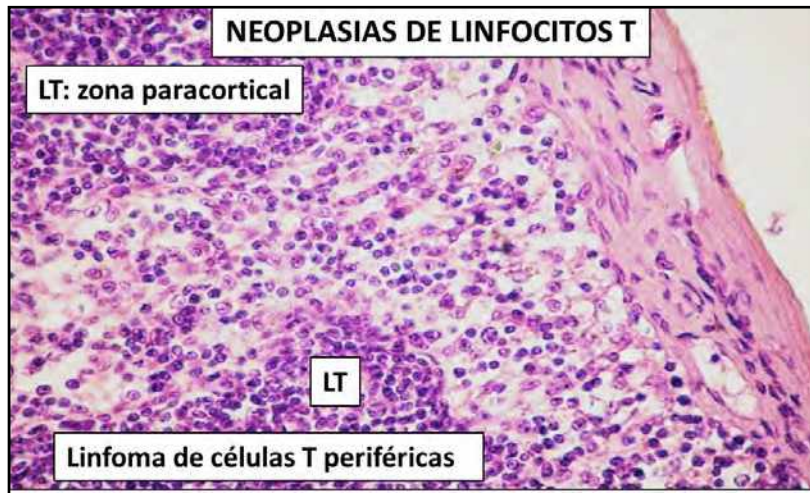


Fig. 21.8 Neoplasias de linfocitos T.

La **figura 21.9** sintetiza las neoplasias de linfocitos B y T (médula ósea y timo).

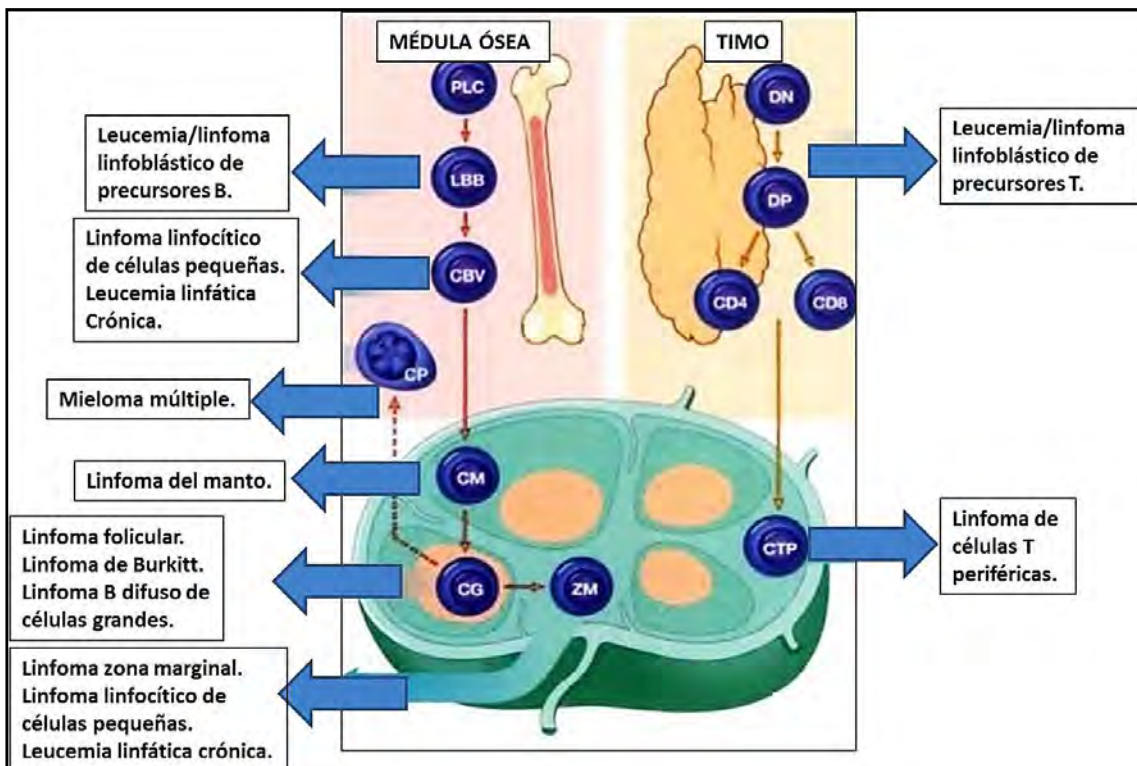


Fig. 21.9 Neoplasias de linfocitos B y T (es.slideshare.net).

**LBB:** leucemia/linfoma linfoblástico de precursores B; **CBV:** linfoma linfocítico de células pequeñas/ leucemia linfática crónica; **CP:** mieloma múltiple; **CM:** linfoma del manto; **CG:** centro germinal: linfoma folicular, linfoma de Burkitt, linfoma difuso de células grandes; **ZM:** linfoma de zona marginal, linfoma linfocítico de células pequeñas, leucemia linfática crónica; **DN-DP:** leucemia/linfoma linfoblástico de precursores T; **CTP:** linfoma de células T periféricas.

**Estadificación (cuadro 21.1 y fig. 21.10):**

- A. Extensión del linfoma: TAC de tórax, abdomen y pelvis.
- B. Biopsia de médula ósea.
- C. Biopsia de sitios afectados.
- I. Grupo ganglionar de una región a nivel supradiafragmático.
- II. Grupos ganglionares de varias regiones supradiafragmáticas.
- III. Grupos ganglionares de varias regiones supra e infradiafragmáticas.
- IV. Toma sitios extraganglionares (Ver **Fig. 21.10**).

ESTADÍO	DESCRIPCIÓN SEGÚN ANN ARBOR
I	Compromiso ganglionar de un sitio.
II	Compromiso ganglionar de más de un sitio del mismo lado del diafragma.
III	Compromiso ganglionar arriba y abajo del diafragma.
IV	Compromiso extranodal.
A	Sin síntomas B.
B	1. Fiebre > 38°C sin infección. 2. Sudoración nocturna. 3. Pérdida de peso.

Cuadro 21.1 Estadificación de linfomas según Ann Arbor.

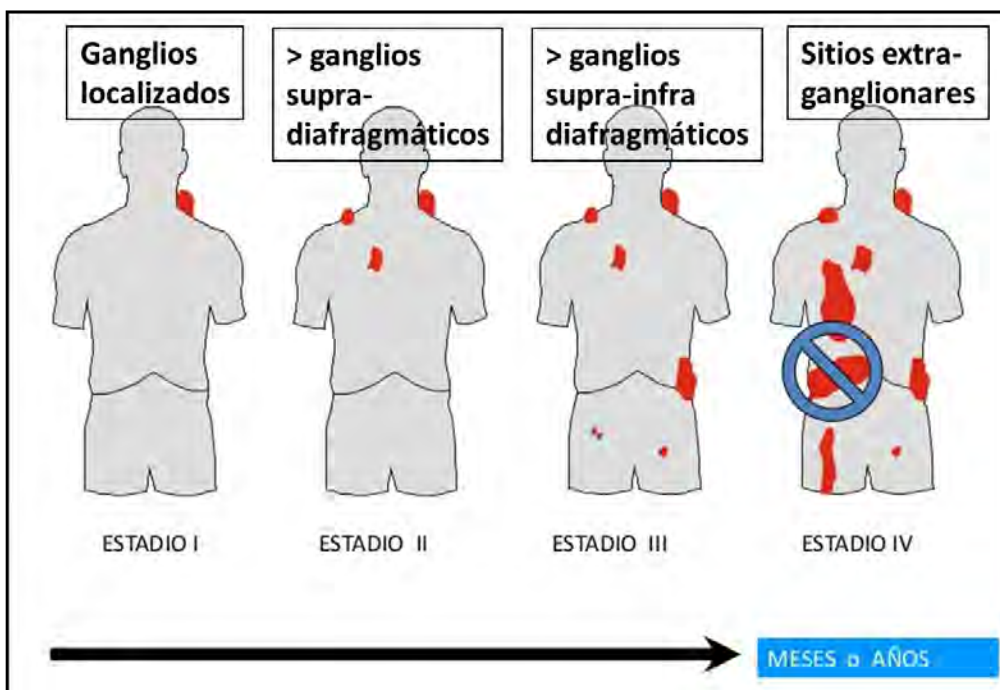


Fig. 21.10 Estadios de linfomas (es.slideshare.net).

## Grados (cuadro 21.2).

Cuadro 21.1 LINFOMAS INDOLENTES - BAJO GRADO	
<b>Curso largo (años).</b>	1. Leucemia linfocítica crónica (células B)/linfoma linfocítico (células pequeñas).
<b>No curables.</b>	2. Linfoma linfoplasmocítico.
<b>Tratamiento paliativo.</b>	3. Linfoma células B de zona marginal esplénica. 4. Linfoma células B de zona marginal extranodal MALT. 5. Linfoma folicular. 6. Linfoma células B de zona marginal nodal.
LINFOMAS AGRESIVOS	
<b>Agresivos.</b>	1. Linfoma folicular (mixto-células grandes).
<b>Tratamiento con fin curativo</b>	2. Linfoma difuso células B grandes. 3. Leucemia/linfoma linfoblástico. 4. Leucemia/linfoma de Burkitt. 5. Linfoma de Hodgkin.

**Clasificación de las neoplasias linfoides (OMS 2016):** se presentan los distintos subtipos de *linfoma Hodgkin (LH) y no Hodgkin (LNH)*. Los linfomas foliculares y de células B grandes son los dos tipos más generalizados y representan cerca del 50% de los casos. La clasificación identifica grupos homogéneos de entidades bien definidas en las que se considera: histología, inmunofenotipos, citogenética, marcadores moleculares y clínica.

### I. Neoplasias de células precursoras B, T y NK.

1. Leucemia/linfoma linfoblástico de precursoras B (5%).
2. Leucemia/linfoma linfoblástico de precursoras T.
3. Linfoma blástico de células NK.

### II. Neoplasias de células maduras periféricas.

#### A. Neoplasias de células maduras B

1. Leucemia linfocítica crónica (20-30%)/linfoma linfocítico de células pequeñas.
2. Leucemia prolinfocítica B.
3. Linfoma linfoplasmocítico (15).
4. Linfoma de células del manto (5-10%).
5. Tricoleucemia.
6. Mieloma múltiple (células plasmáticas) (1%).
7. Gammapatía monoclonal de significancia indeterminada (GMSI) (IgM).
8. Linfoma folicular (20-25%).
9. Linfoma de linfocitos B de zona marginal ganglionar (5%).
10. Leucemia de células pilosas.
11. Plasmocitoma solitario de hueso.
12. Plasmocitoma extraóseo.
13. Amiloidosis primaria.
14. Enfermedad de cadenas pesadas.
15. Linfoma difuso de células B grandes (20-30%).
16. Linfoma de linfocitos B MALT (10%).
17. Linfoma de mediastínico primario células B grandes.
18. Linfoma intravascular de células B grandes.

19. Linfoma primario de los derrames (efusiones).

20. *Linfoma/leucemia de Burkitt* (5%).

### III. Neoplasias de células NK y células T maduras.

1. Leucemia prolinfocítica de células T.

2. Leucemia prolinfocítica de células T grandes granulares.

Linfadenopatías asintomáticas (80%).

- Ictericia intrahepática.
- Disnea, tos, sibilancias por compresión traqueobronquial.
- Esplenomegalia.
- Hepatomegalia.
- Pérdida de peso.
- Fiebre, sudor nocturno.
- Índice pronóstico internacional (IPI) en LH (fig. 21.11).

EL ÍNDICE PRONÓSTICO INTERNACIONAL DE LINFOMAS DE HODGKIN		
Factor	0	1
Edad	< 45 años	> 45 años
Sexo	Femenino	Masculino
Estadio	Estadios I, II y III	Estadio IV
Niveles de albúmina	> 4 gr/dL	< 4 gr/dL
Leucocitosis	< 15.000/mm <sup>3</sup>	> 15.000/mm <sup>3</sup>
Linfocitopenia	>600/mm <sup>3</sup> (>8% leucocitos)	<600/mm <sup>3</sup> (<8% leucocitos)
Categorización del pronóstico		

Fig. 21.11 Índice de pronóstico internacional de LH.

resión a 5 años según el puntaje es la siguiente: 0 (84%), 1 (77%), 2 (67%), 3 (60%), 4 (51%), 5 ó más puntos (42%) (es.slideshare.net).

Las histonas desacetilasas (HDAC) participan en múltiples procesos en el LH clásico. La expresión de HDAC1/2/3/C11 se registra en el LH clásico.

- Tratamiento (fig. 21.12).

**Estadio I:** radioterapia (90%).

**Estadio II:** quimioterapia y radioterapia (85%).

**Estadio III-A:** radioterapia (75-80%).

**Estadio III-B:** quimioterapia y radioterapia (70-80%).

**Estadio IV:** quimioterapia MOPP:

- Mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona.

- ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazona) (50%).

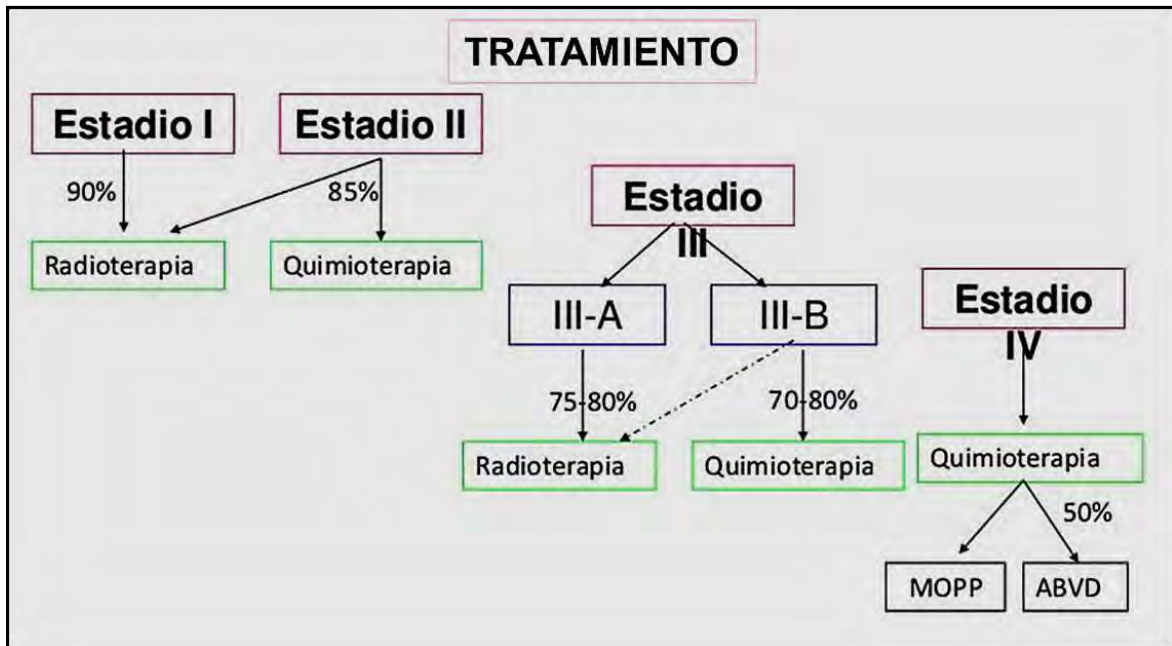


Fig. 21.12 Tratamiento multimodal combinado de LH (es.slideshare.net).

### 1. Radioterapia (Fig. 21.13)

*Campos:* sitio involucrado, campo involucrado, irradiación nodal subtotal, irradiación nodal total.

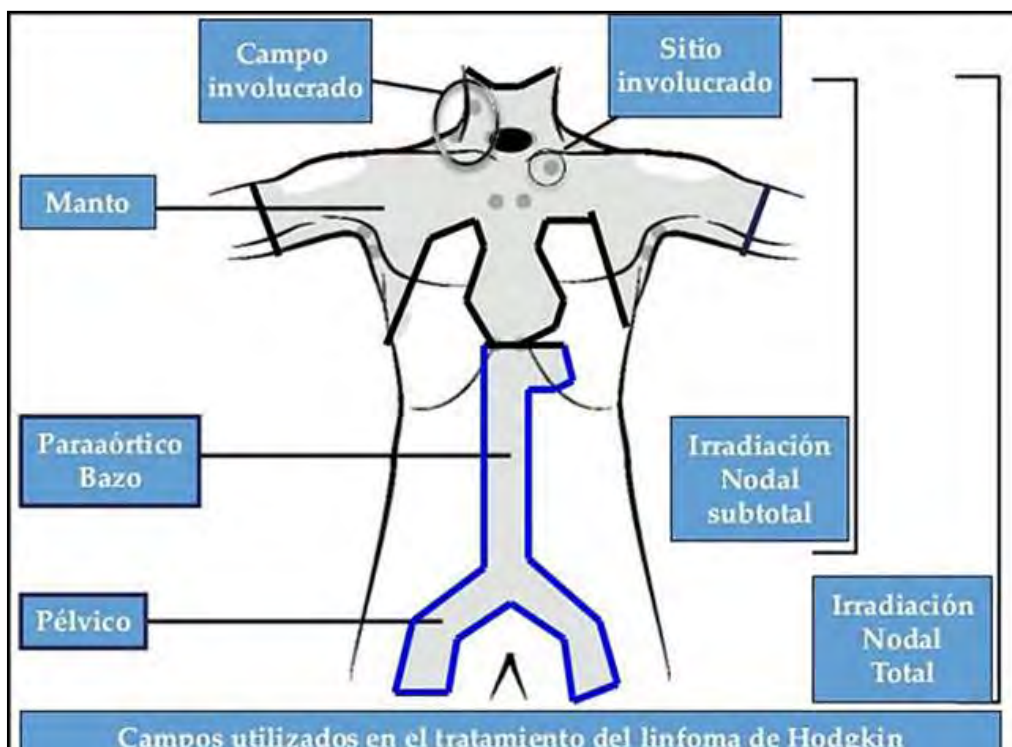


Fig. 21.13 Radioterapia de LH (es.slideshare.net).

### 2. Quimioterapia:

- ABVD: doxorrubina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.
- MOPP: mecloretamina, vincristina, procarbazona, prednisona.

- BEACOPP: bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, procarbazona, vincristina, prednisona.
- 3. Inmunoterapia:** enfermedad con recaída (Fig. 21.14).
- Anti CD30: brentuximab-vedotín.
- Terapia inmunológica: anti PD1: nivolumab, pembrolizumab.
- Trasplante de células madres (allogénicas o autólogas).

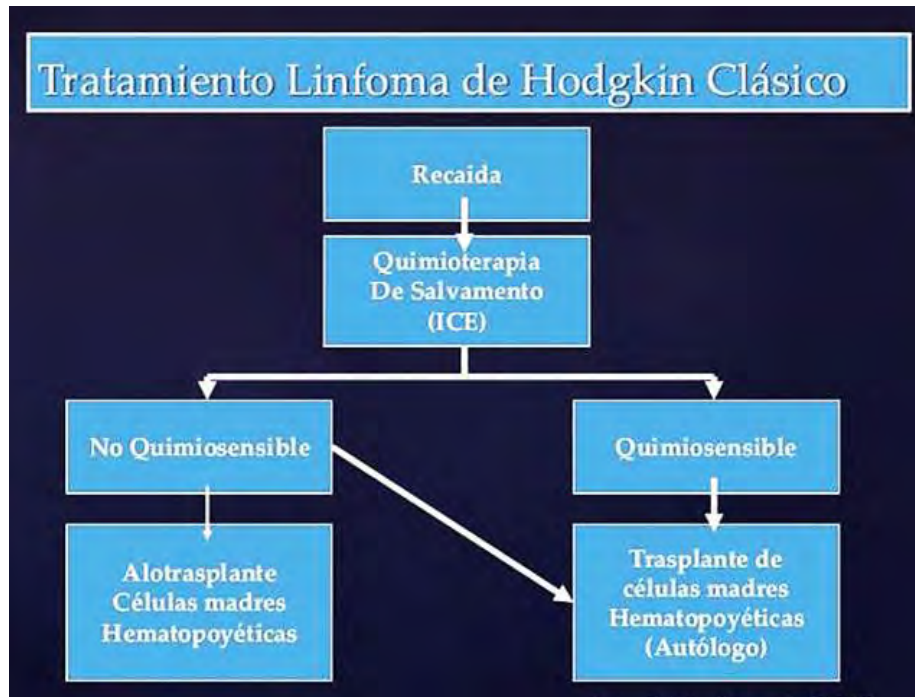


Fig. 21.14 Inmunoterapia de LH clásico (es.slideshare.net).

El tratamiento del LH es exitoso con *tasas de curación superiores al 80% con las terapias de modalidad combinada*. Sin embargo, la toxicidad relacionada con el tratamiento y la morbilidad a largo plazo aún representa desafíos. Además, los resultados en pacientes con *enfermedad recurrente o refractaria* siguen siendo desfavorables en la era de la quimioterapia de dosis alta y del trasplante de células madre.

En los últimos años, han surgido muchos agentes terapéuticos nuevos que se dirigen a las características moleculares del LH, incluido el fenotipo aberrante de las células tumorales, las vías oncogénicas desreguladas y el escape inmune. El anticuerpo conjugado BV y los inhibidores del punto de control inmunológico ya han demostrado un gran éxito en pacientes con LH recurrente/refractario.

En estadio avanzado, el LH es altamente curable con quimioterapia combinada, radiación o tratamiento de modalidad combinada. El mismo régimen quimioterapéutico de doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina ha sido el pilar de la terapia en los últimos 30 años. Incluso los pacientes que no se curan con la terapia inicial a menudo pueden recuperarse con combinaciones de quimioterapia alternativas, el nuevo conjugado anticuerpo-fármaco brentuximab, o el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas o alogénicas. Los inhibidores nivolumab y pembrolizumab han demostrado altas tasas de respuesta y remisiones duraderas en pacientes con recidiva/LH refractario. El LH es una neoplasia altamente curable en etapas tempranas y avanzadas. La mayoría de los pacientes son diagnosticados en la adolescencia o a los veinte años y se espera que vivan décadas más allá de su tratamiento. Por lo tanto, la toxicidad del tratamiento debe equilibrarse con el objetivo de curar. El uso de tomografía por emisión de positrones: terapia dirigida por tomografía computarizada (PET-CT) se ha perfeccionado. Los pacientes con características favorables pueden ser tratados con terapia menos intensiva por adelantado, incluidos menos ciclos de quimioterapia, dosis más bajas de radiación u omisión de radiación por completo. Alternativamente, los pacientes de alto riesgo pueden ser asignados a un enfoque inicial más agresivo. El

uso moderno de PET-CT interino permite una mayor adaptación del tratamiento según respuesta (figs. 21.15-21.19).

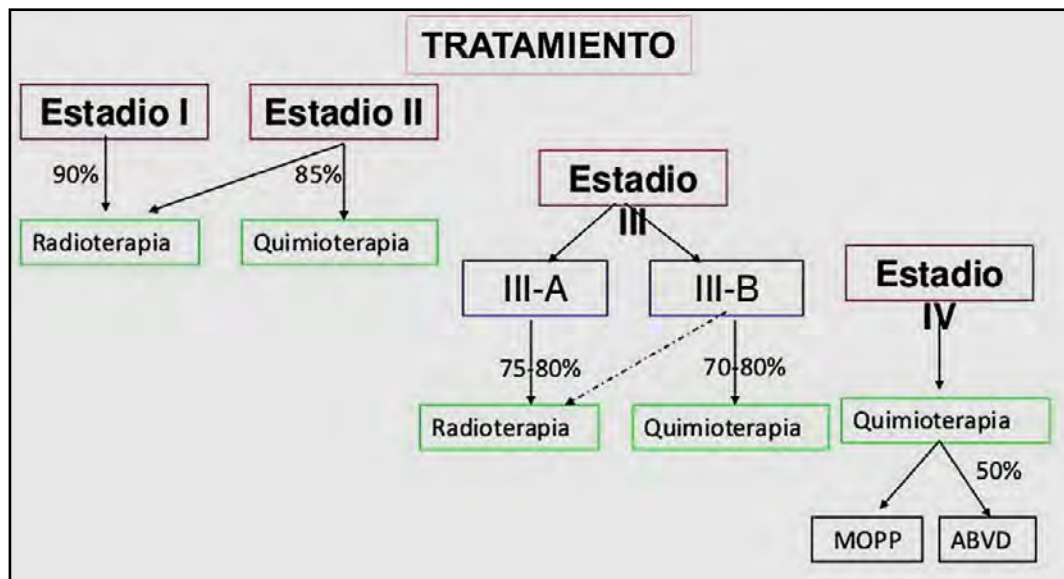


Fig. 21.15 Tratamiento de LH: favorable-temprano (Allen PB, Gordon LI).

1. Los pacientes sin respuesta deben tener una biopsia. Si la biopsia es positiva, se considera la transición a un régimen de rescate.
2. Los pacientes con una puntuación de Deauville de 4 a 5 deben someterse a una biopsia y considerar la transición a escBEACOPP escalado si es negativo o un régimen de rescate y un autotrasplante si la biopsia es positiva.
3. Radioterapia (RT): con campos más pequeños, incluida la irradiación del sitio involucrado o la irradiación nodal involucrada.
4. La dosis de radiación varía en función de la respuesta de la PET y de la enfermedad voluminosa frente a la no tumoral.  
 escBEACOPP: escalado de bleomicina, etopósido, doxorrubicina, ciclofosfamida, procarbazona, vincristina, prednisona; ABVD: doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazona.  
 PET-CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.



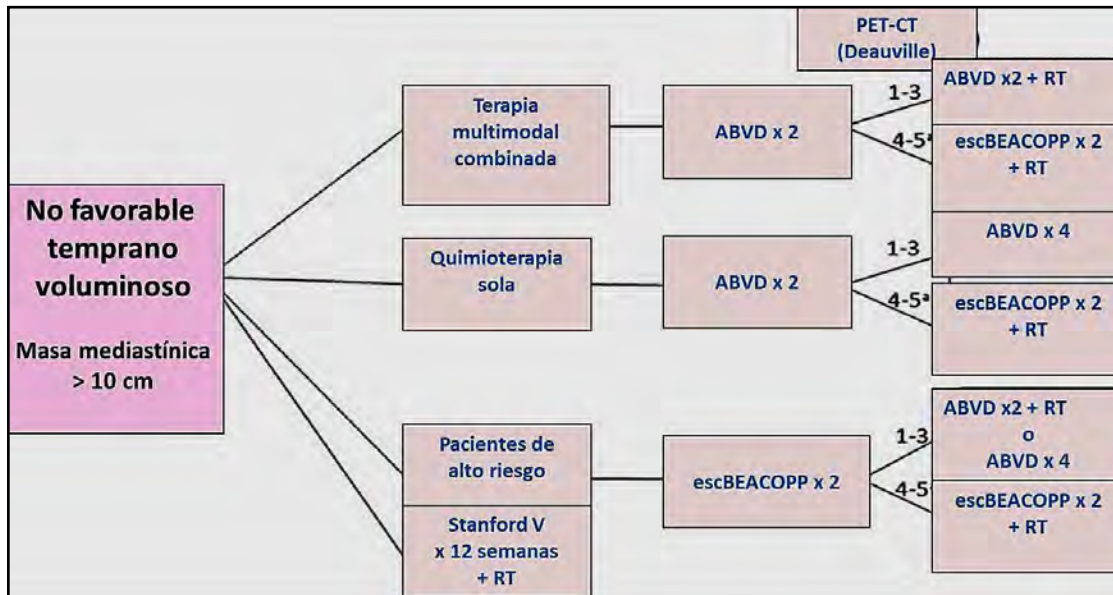


Fig. 21.16 Tratamiento de LH: temprano-desfavorable-no voluminoso (Allen PB, Gordon LI).

1. Los pacientes sin respuesta deben tener una biopsia. Si la biopsia es positiva, se considera la transición a un régimen de rescate.
  2. Reimagen después de 2 ciclos de escBEACOPP para asegurar la respuesta; si no hay respuesta, se considera cambiar a un régimen de rescate.
  3. Radioterapia (RT): técnicas de radiación con campos más pequeños, incluida la irradiación de sitio involucrado o la irradiación nodal involucrada.
- ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.  
 escBEACOPP: escalado de bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona.  
 PET-CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.

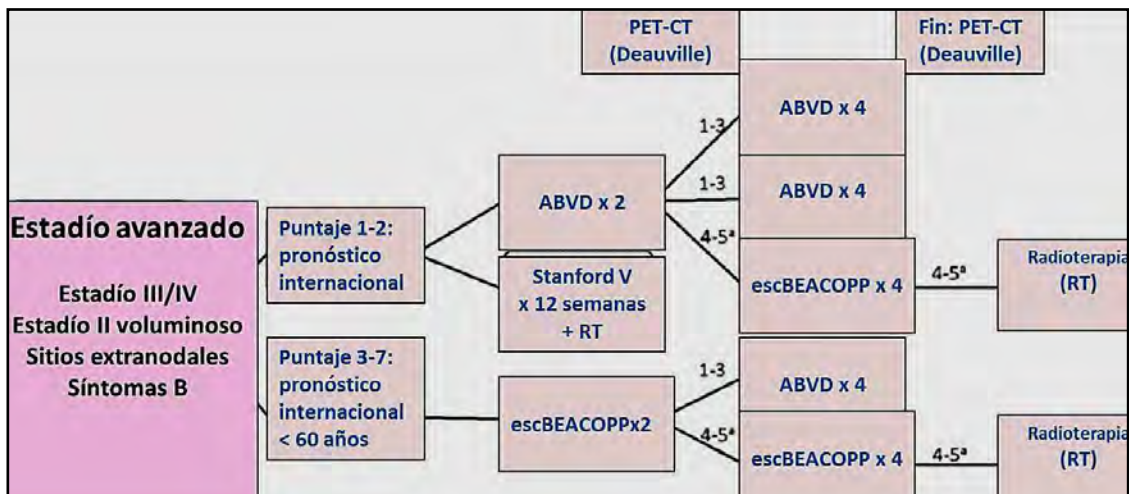


Fig. 21.17 Tratamiento de LH: no favorable-temprano-voluminoso (Allen PB, Gordon LI).

1. Los pacientes sin respuesta deben tener una biopsia. Si la biopsia es positiva, se considera la transición a un régimen de rescate.

2. Reimagen después de 2 ciclos de escBEACOPP para asegurar la respuesta; si no hay respuesta, se considera cambiar a un régimen de rescate.

3. Radioterapia (RT): campos más pequeños, incluida la irradiación de sitio involucrado o la irradiación nodal involucrada.

4. Los sitios de enfermedad abominable pueden recibir de 30 a 36 Gy de RT.

ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina.

escBEACOPP: escalado de bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona.

PET-CT: tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.

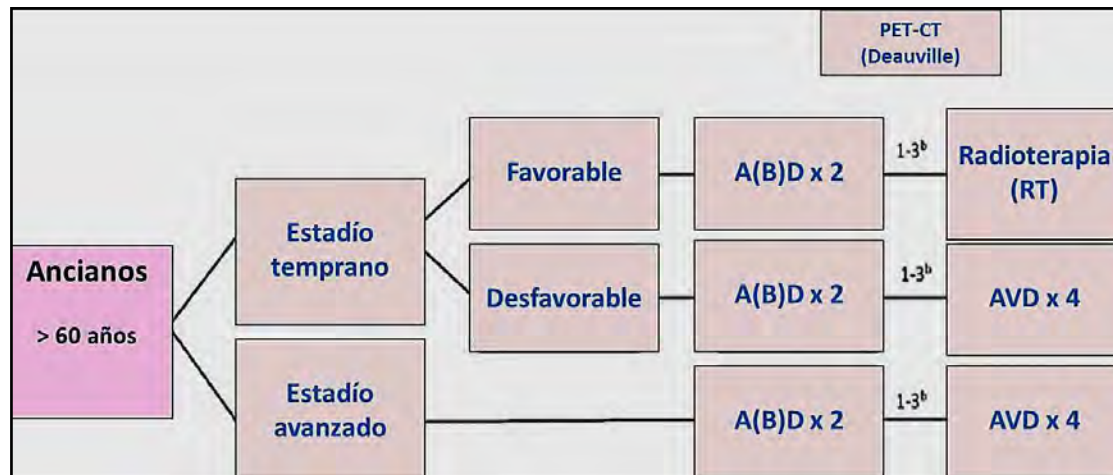


Fig. 21.18 Tratamiento de LH: estadio avanzado (Allen PB, Gordon LI).

1. Los pacientes con inquietud por la progresión deben someterse a una biopsia. Si la biopsia es positiva, se considera la transición a un régimen de rescate.

2. PET-CT provisional después de 2 ciclos de escBEACOPP para asegurar la respuesta. Si no hay respuesta, se considera la transición al régimen de rescate.

3. Radioterapia (RT): irradiación de sitio involucrado o la irradiación nodal involucrada..

4. Radiación en un sitio inicialmente voluminoso o con un puntaje de Deauville de 4 a 5 después de la finalización de la quimioterapia.

5. Considere la posibilidad de omitir la bleomicina para pacientes ancianos, o aquellos con comorbilidades pulmonares, o pacientes con riesgo de toxicidad pulmonar por bleomicina.

ABVD: doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazona.

escBEACOPP: escalado bleomicina, etopósido, doxorubicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona.

PET-CT, tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada.

El LH clásico es una neoplasia maligna hematopoyética con una composición celular característica. La masa tumoral está formada por linfocitos infiltrados y otras células de origen hematológico. Sólo unas pocas células neoplásicas se identifican principalmente por el marcador diagnóstico CD30. Mientras que la mayoría de los pacientes con LH en etapa temprana pueden curarse con terapia estándar, las opciones de tratamiento para el LH recidivante o refractario clásico se están tratando con *inmunoterapia*. Se sugiere un nuevo concepto terapéutico basado en *virus oncolíticos* que destruyen selectivamente el CD30<sup>+</sup> de las células neoplásicas. Se ha generado material a partir de los virus del sarampión dirigido a CD30 (MV-CD30) y el virus de la estomatitis vesicular (VSV-CD30). Se descubrió que ambos virus son altamente selectivos para las células CD30 positivas como se demuestra por la infección de cocultivos de

células diana y no diana, así como a través del bloqueo de la infección por CD30 soluble. El **VSV-CD30** produjo títulos mucho más altos que **MV-CD30** y dió como resultado una muerte más rápida y eficiente de líneas celulares derivadas de células neoplásicas cultivadas. Los modelos de tumores de ratón revelaron que su inyección intratumoral o sistémica ralentizaron significativamente el crecimiento tumoral dando como resultado una supervivencia sustancialmente prolongada de ratones y humanos portadores de tumores (Fig. 21.19).

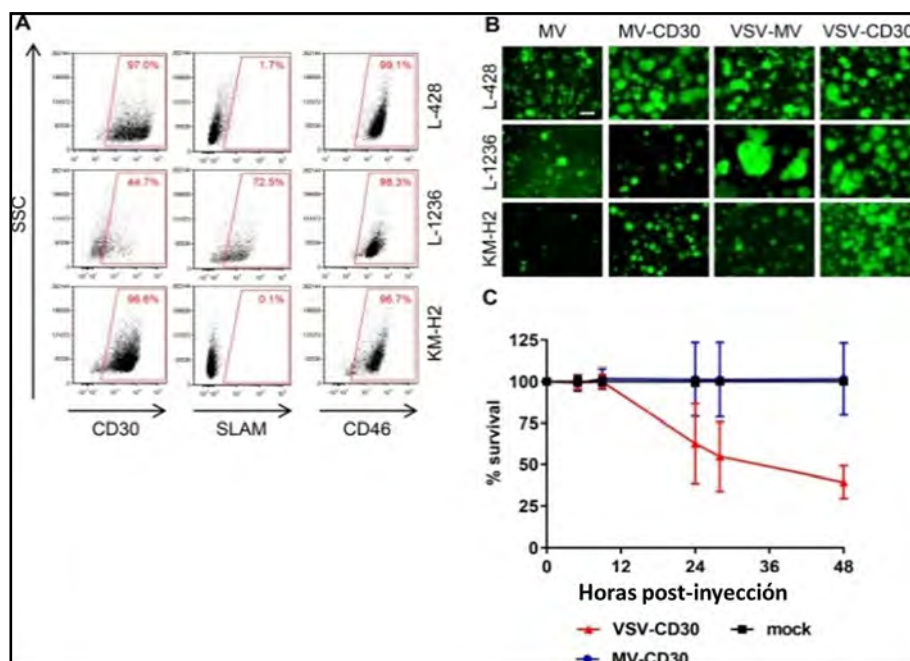


Fig. 21.19 Infección de líneas celulares de LH clásico humano (Hanauer JDS et al.).

MV-CD30: virus de la estomatitis vesicular; VSV-CD30: virus de la estomatitis vesicular.

Durante mucho tiempo el diagnóstico de LH se basó exclusivamente en la detección de células de Reed-Sternberg y el reconocimiento de los antecedentes morfológicos característicos. Los biomarcadores inmunológicos, genéticos moleculares y virológicos han proporcionado una contribución objetiva al diagnóstico y una base científica para una clasificación moderna del LH. Las investigaciones recientes han aclarado la naturaleza del LH no clásico nodular de predominio linfocítico y su vínculo con los linfomas de células B grandes de histiocitos y células T, así como su relación con el subconjunto rico en linfocitos del LH clásico. Los estudios de virología molecular evaluaron el papel del VEB en la patogénesis de una fracción de LH clásico de la población general y en casi todos los casos de LH clásico se presenta en personas infectadas por el VIH. Los hallazgos inmunológicos y genéticos corroboraron la existencia de linfomas de zona gris en los bordes del LH clásico. Esto ha proporcionado información adicional para abordar exitosamente el tratamiento de los pacientes afectados por LH. Los avances recientes en la comprensión de la patogenia molecular del linfoma nos han permitido definir claramente la entidad de la enfermedad. Además, se determinaron las células de origen en el linfoma difuso de células B grandes.

## Referencias

- Aggarwal P, Limaiem F. Reed Sternberg Cells. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.
- Allen PB, Gordon LI. Terapia de primera línea para el linfoma de Hodgkin clásico por etapa y factores pronósticos. *Clin Med Insights Oncol* 11:1179554917731072.
- Ansell SM. Linfoma de Hodgkin: actualización de 2016 sobre diagnóstico, estratificación de riesgo y tratamiento. *Am J Hematol* 91(4):434-442, 2016.
- Bair SM y col. Inmunoterapia para el tratamiento del linfoma de Hodgkin: un paradigma evolutivo. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* doi:10.1016/j.clml.2018.03.012, 2018.
- Bodis S, Kraus MD, Pinkus G, et al.: Presentación clínica y resultado en la enfermedad de Hodgkin con predominio de linfocitos. *J Clin Oncol* 15(9):3060-6, 1997.
- Carbone A, Ghossein A. Cómo los biomarcadores inmunológicos y genéticos afectan la clasificación, el diagnóstico y el tratamiento del linfoma de Hodgkin: un enorme potencial que aún debe ser explotado. *Int J Biol Markers* doi: 10.5301/ijbm.5000312, 2017.
- Cuceu C et al. Inestabilidad cromosómica en el linfoma de Hodgkin: una revisión en profundidad y perspectivas. *Cancer (Basilea)* 10(4), 2018.
- Eichenauer DA et al. ESMO Guidelines Working Group. Linfoma de Hodgkin: Guías de Pr: 70-5, 2014.
- Kaseb H, Babiker HM. Cáncer, linfoma, Hodgkin. StatPearls, 2018.
- Federico M et al. Intergroup HD01 Trial. Terapia de dosis alta y autotrasplante de células madre versus terapia convencional para pacientes con linfoma de Hodgkin avanzado que responden a la terapia de primera línea. *J Clin Oncol* 21(12):2320-5, 2003.
- Goel A et al. Linfoma de Hodgkin tipo nodular linfocítico: biología, diagnóstico y tratamiento. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 14 (4):261-70, 2014.
- Hanauer JDS et al. Virus oncolíticos dirigidos a CD30 como nuevo enfoque terapéutico contra el linfoma de Hodgkin clásico. *Oncotarget*, 9 (16):12971-12981, 2018.
- Harris NL: linfomas de Hodgkin: clasificación, diagnóstico y clasificación. *Semin Hematol* 36(3):220-232, 1999.
- Huang R, Zhang X , Sophia S, Min Z, Liu X. Las características clínico-patológicas y los valores de predicción de HDAC1, HDAC2, HDAC3 y HDAC11 en el linfoma de Hodgkin clásico. *Diag Pathol* 29 (4):364-370, 2018.
- Klimm B, Franklin J, Stein H, et al.: linfoma de Hodgkin clásico con depleción de linfocitos: un análisis exhaustivo del grupo de estudio alemán Hodgkin. *J Clin Oncol* 29(29):3914-20, 2011.
- Lara-Torres C, Ortiz-Hidalgo C. Diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial. *Revista Latinoamericana* 47(1):35-45, 2009.
- Mottok A, Steidl C. Biología del linfoma de Hodgkin clásico: implicancias para el pronóstico y nuevas terapias. *Blood* 09-772632, 2017.
- Nagai H. Hodgkin lymphoma: HL. *Rinsho Ketsueki* 60(3):249-250, 2019.
- Nishikori M. Hodgkin lymphoma. *Rinsho Ketsueki* 60(5):447-452, 2019.
- Nogová L, Reineke T, Brillant C, et al. Linfoma de Hodgkin clásico y predominio de linfocitos: un análisis exhaustivo del grupo de estudio alemán Hodgkin. *J Clin Oncol* 26(3): 434-439, 2008.
- Rodríguez S, Roussel M, Tarte K, Amé-Thomas P . Impacto de la infección viral crónica en la respuesta inmune humoral dependiente de células T. *Front Immunol* 8:1434, 2017.
- Shanbhag S, Ambinder RF. Linfoma de Hodgkin: una revisión y actualización sobre el progreso reciente. *CA Cancer J Clin* 68:116-132, 2018.
- Vadakara J, Andrick B. Current advances in Hodgkin's lymphoma. *Chronic Dis Transl Med* 5(1):15-24, 2019.

- Von Wasielewski R, Mengel M, Fischer R, y col.: enfermedad de Hodgkin clásica. Impacto clínico del inmunofenotipo. *Am J Pathol* 151(4):1123-30, 1997.
- Wang HW et al. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *Br J Haematol* 184(1):45-59, 2019.
- Yasunaga JI, Matsuoka M. La espiral oncogénica por patógenos infecciosos: la cooperación de múltiples factores en el desarrollo del cáncer. *Cancer Sci* 109(1):24-32, 2018.
- Yu Y. Clasificación molecular y terapia de precisión del cáncer: inhibidores del punto de control inmune. *Front Med* Doi: 10.1007/s11684-017-0581-0.

Los **linfomas no Hodgkin (LNH)** constituyen un grupo heterogéneo de *neoplasias malignas clonales del tejido linfoide extramedular* con diferentes patrones de comportamiento y de respuesta al tratamiento. El 80% resulta de la proliferación de *células B* y sólo el 15% responde a *células T y NK (natural killer)*. Pueden ser indolentes o agresivos.

**1. Frecuencia:** cinco veces más frecuentes que el linfoma Hodgkin (LH).

**2. Edad:** más común en varones de 50 años.

**3. Expansión:** se diseminan a sitios adyacentes, a distancia por vía linfática y al fial por vía sanguínea.

**4. Factores de riesgo:**

- Alteraciones genéticas y epigenéticas.

- **Activación de oncogenes.**

- **Químicos-medicamentos:** dioxina, quimioterapia previa, fenitoína, etc.

- **Radiaciones.**

- **Bacterias:** *Helicobacter pylori*: MALT gástrico.

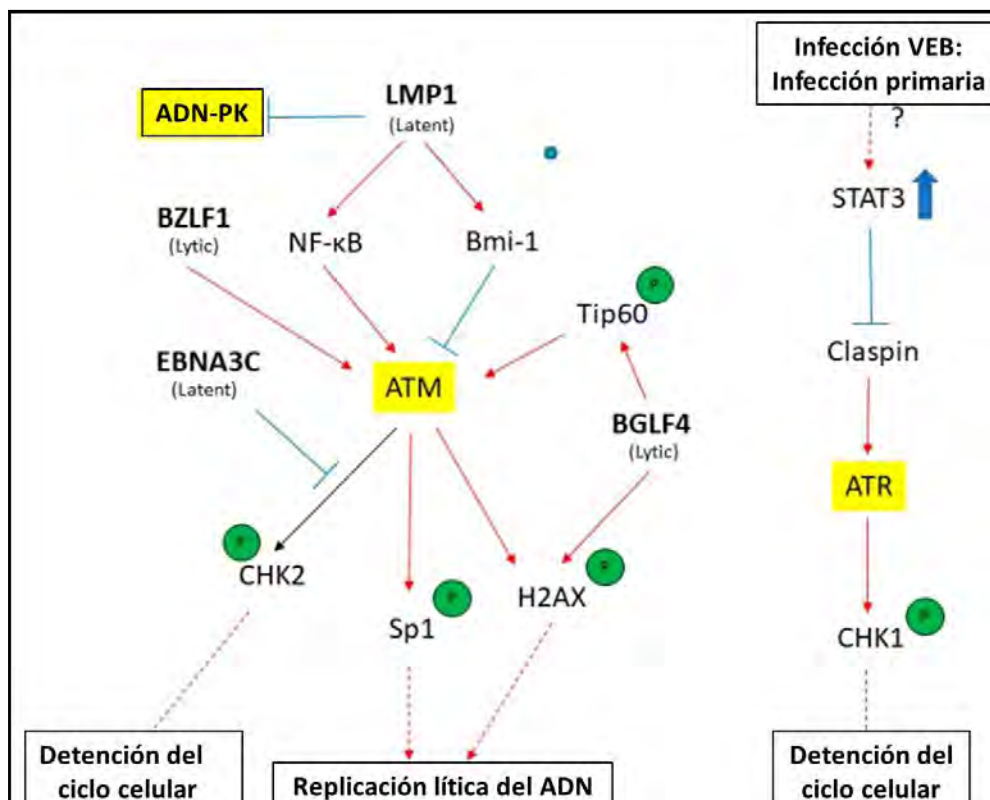
- **Enfermedades autoinmunes:** tiroiditis Hashimoto, Sjogren, artritis reumatoidea, lupus.

- **Inmunodeficiencias:** SIDA, post-trasplante.

- **Virus oncogénicos:** Epstein-Barr (VEB): Burkitt, LH; virus inmunodeficiencia humana (VIH): linfoma difuso de células grandes y Burkitt; HCV: linfoma linfoplasmocítico; herpes humano 8: linfoma primario de cavidades.

Un informe describe *partículas virales en linfoblastos aislados de un paciente con linfoma de Burkitt*. El **virus de Epstein-Barr (VEB)** fue el primer virus del cáncer humano que se describió, y su descubrimiento allanó el camino para nuevas investigaciones sobre el potencial oncogénico de los virus. Los linfomas son quizás el tipo de cáncer que está más asociado con los virus oncogénicos: infección con VEB, virus linfotrópico humano 1 (VLTH-1), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), sarcoma de Kaposi (herpesvirus humano 8) y hepatitis (virus C). Los linfomas también han jugado un papel importante en la historia de los oncovirus.

El VEB está relacionado con una gama amplia de lesiones linfoproliferativas y linfomas malignos de origen B, T y NK. Algunos ocurren como accidentes raros de la persistencia del virus en el sistema linfoide B, mientras que otros surgen como resultado de la entrada de virus en las células diana. La patogénesis de los linfomas asociados al VEB implica una interacción compleja entre patrones de expresión genética viral y cambios genéticos celulares. El VEB es un virus ubicuo que infecta a la mayoría de la población humana. La infección por VEB está asociada a múltiples cánceres humanos: linfoma de Burkitt, linfoma de Hodgkin, subgrupo de carcinomas gástricos y casi todos los carcinomas nasofaríngeos indiferenciados. La investigación ha demostrado que el VEB desencadena una respuesta de daño al ADN durante la infección primaria y la reactivación lítica. Las proteínas víricas codificadas por VEB se hallan implicadas en la desregulación de las vías de señalización. Hay una relación entre la infección VEB y los transductores, incluyendo **ATM** (ataxia telangiectasia mutada), **ATR** (ATM y relacionada con Rad3) y **ADN-PK** (proteína quinasa dependiente de ADN) (**Fig. 22.1**).



**Fig. 22.1 Infección por VEB.** Los genes latentes y líticos del VEB desregulan los transductores de la respuesta al daño del ADN en células infectadas con VEB. Se muestran las rutas de señalización y los componentes virales (en negrita) que activan (rojo) o suprimen (azul) los transductores. La barra en T indica efecto de inhibición. La flecha roja indica la activación de las proteínas. La flecha azul muestra el aumento en la activación de STAT3.

ATM: ataxia telangiectasia mutada, ATR (ATM relacionada con Rad3) y DNA-PK: proteína quinasa dependiente de ADN (Hau PM, Tsao SW, 2017).

Los órganos linfoides secundarios son estructuras que aseguran el desarrollo de una respuesta inmune adaptativa contra microorganismos y virus. Los *centros germinales (CG)* son los sitios especializados en los que se diferencian las células B que conducen a la liberación de células secretoras de inmunoglobulinas (Ig). La diferenciación de las células B lleva a: *proliferación, hipermutaciones somáticas en genes variables de Ig, selección basada en la afinidad, y recombinación de cambio de clase de Ig*. Todos estos pasos requieren interacciones con el CD4 de *células T auxiliares* del linaje folicular. Los patógenos pueden alterar la respuesta inmune adaptativa clásica. Los virus podrían actuar de modo directo sobre las células B del CG, ya sea a través de la infección de células B o por el desarrollo de neoplasias B. También hay un impacto indirecto de los virus en la respuesta de las células B, a través de la infección de las células T del CG y estroma, lo que lleva a la modulación de la respuesta inmune.

Las **células B vírgenes** patrullan dentro del área B para encontrar antígenos específicos y se activan a través de su receptor. Luego, las **células B comprometidas** migran al borde T-B y se encuentran con las **células precursoras foliculares pre-T<sub>H</sub>** que son CD4<sup>+</sup>. Las células T se han activado previamente por los antígenos procesados por las **células dendríticas (CD)**. Esta interacción afín entre las células pre-T<sub>H</sub> y las células B comprometidas implica el reconocimiento de antígenos presentados a las células pre-T<sub>H</sub>. Después de esta interacción, ambos tipos de células regulan negativamente **EBI2** y **CCR7** y aumentan la expresión de **BCL-6**. Se produce la maduración de células B y pre-T<sub>H</sub> en **centroblastos** y en **células foliculares auxiliares (CGT<sub>H</sub>)**. Los centroblastos, que muestran la expresión de **CXCR4**, se localizan en estrecho contacto con las **células reticulares** que expresan **CXCL12** en la zona oscura del CG, proliferan y experimentan hipermutaciones somáticas. Este último proceso da como resultado

la generación de **centrocitos** con afinidad variable por el antígeno. Se produce una etapa de selección impulsada por las **células dendríticas foliculares (CDF)**, para elegir centrocitos con receptor de alta afinidad. Los centrocitos son células no proliferativas propensas a morir a menos que sean rescatadas por las **células CGT**. Esta interacción implica la presentación por centrocitos de Ag procesado en CMH-II a receptores de células T. Además, los centrocitos interactúan con las células CGT a través de moléculas coestimuladoras (CD86/C28, PD-L1/PD-1, CD40/CD40L y ligandos ICOS-L)/ICOS). Esta interacción da como resultado la activación de las células B de las vías de supervivencia y hace que los centrocitos experimenten recombinación de cambio de clase de Ig. Después de eso, las células B dejan los folículos y se diferencian en **células memoria B circulantes o células plasmáticas de larga vida** que secretan anticuerpos de alta afinidad (IgG, IgA, IgE). Las **células CGT** también salen y se vuelven **células circulantes Tfh**. Un mecanismo involucrado en el control de la respuesta humoral está relacionado con la acción inhibitoria de células especializadas denominadas **células T reguladoras foliculares (Tfr)** que representan uno de los mecanismos que controlan la respuesta del CG (Fig. 22.2).

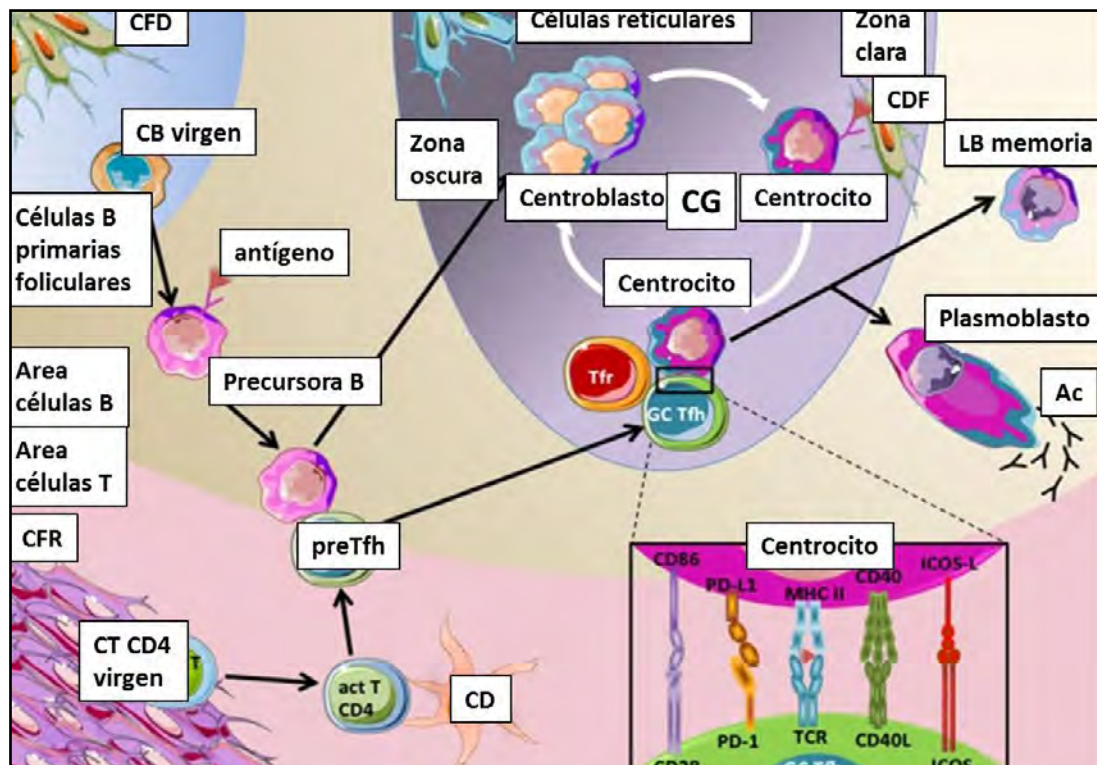


Fig. 22.2 La reacción del centro germinal (CG) (Rodríguez S. y col. 2017).

CDF: célula dendrítica folicular; CFR: célula fibroblástica reticular; preTfh: células precursoras foliculares pre-T; CD: célula dendrítica; Ac: anticuerpo.

### Impacto de los virus en la reacción del centro germinal (CG)

1. El VIH estimula el depósito de colágeno mediante las **células fibroblásticas reticulares (CFR)**, afectando el CD4<sup>+</sup> de las células T para acceder a las señales de supervivencia.
2. Se ha encontrado que las **células pre-Tfh** son permisivas a la infección por VIH.
3. Las **células reguladoras foliculares (Tfr)** aumentan durante la infección por VIH.
4. El VIH persiste en las **células Tfh** que se acumulan pero no son efectivas.
5. Las **CFR** son una fuente de infección por VIH para las células T sin estar infectadas.



6. El compartimiento de células B memoria disminuye en los pacientes con VIH debido a la ayuda defectuosa de las **células Tfh**

7. Hay deterioro de la respuesta inmune humoral específica e hipergammaglobulinemia en pacientes con VIH. (A) VEB infecta células B vírgenes. (B) VEB impulsa la proliferación de células B y la expresión de marcadores de diferenciación. (C) VEB afecta la entrada al CG. (D) VEB persiste en las células B memoria (Fig. 22.3).

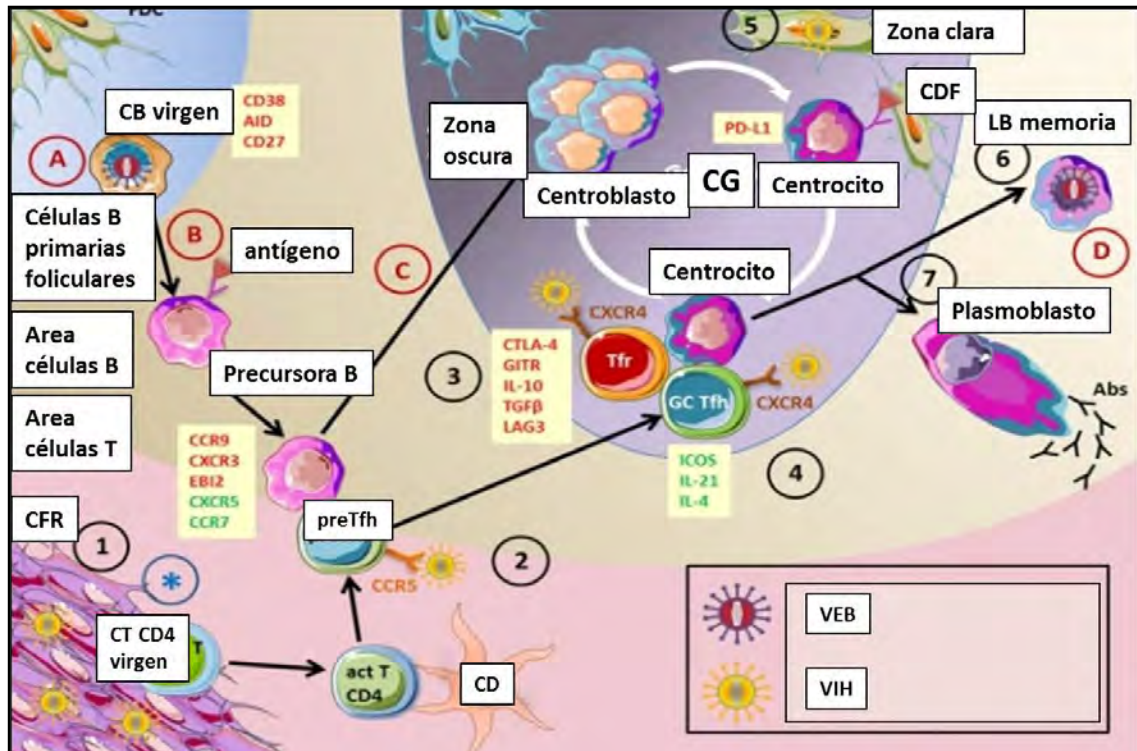


Fig. 22.3 Impacto de los virus en la reacción del CG (Rodríguez S. y col. 2017).

CDF: célula dendrítica folicular; CDF: célula fibroblástica reticular; preTfh células precursoras foliculares pre-T; CG: centro germinal; CD: célula dendrítica; Abs: anticuerpos; VEB: virus Epstein Barr; VIH: virus inmunodeficiencia humana.

En el **cuadro 22.1** se presentan los programas de latencia.

22.1Programas	Promotores activados	Transcriptos de latencia	Tipo de linfoma
Tipo I	Qp, Oc	ENA-1, EBERs	Burkitt
Tipo II	Cp, LMP-1p	EBNA-1, LMP 1/2, EBERs	Hodgkin
Tipo III	Wp, Cp, LMP-1p/2Ap	EBNAs, LMPs, EBERs, miRNA	Linfoma asociado a SIDA Linfoma postransplante Linfoma difuso de células B

5. Diagnóstico histopatológico:

**A. Bajo grado: Linfomas poco agresivos:  
Fenotipo B**

- Linfocítico de células pequeñas, plasmocítico y centrocítico.
- Linfoplasmocítico.
- Folicular a predominio de células pequeñas.
- Folicular mixto (células pequeñas y grandes).
- Linfomas MALT (tejidos linfáticos asociados a mucosas).

**Fenotipo T**

- Micosis fungoides/síndrome de Sézary que son más lentos, pero incurables.

**B. Alto grado: linfomas agresivos:**

**Fenotipo B**

- Folicular a predominio de células grandes.
- De células del manto.
- Linfomas centroblastico, inmunoblastico, linfoblástico, Burkitt.
- Difuso de células grandes.

**Fenotipo T**

- Linfomas T periféricos: leucemia/linfoma T del adulto, anaplásico Ki-1 (CD30+) (75% de los casos), linfadenopatía angioinmunoblástica con disproteinemia, linfopiteliode, otros. Son más agresivos pero es posible su curación a largo plazo.

**C. Linfomas muy agresivos:**

**Fenotipo B:**

- Difuso de células pequeñas no hendidas (Burkitt y no Burkitt).
- Linfoblástico (5% de casos).

**Fenotipo T:**

- Linfoblástico (95% de casos).

6. La **figura 22.4** muestra el tipo de crecimiento y frecuencia (%) de los LNH.

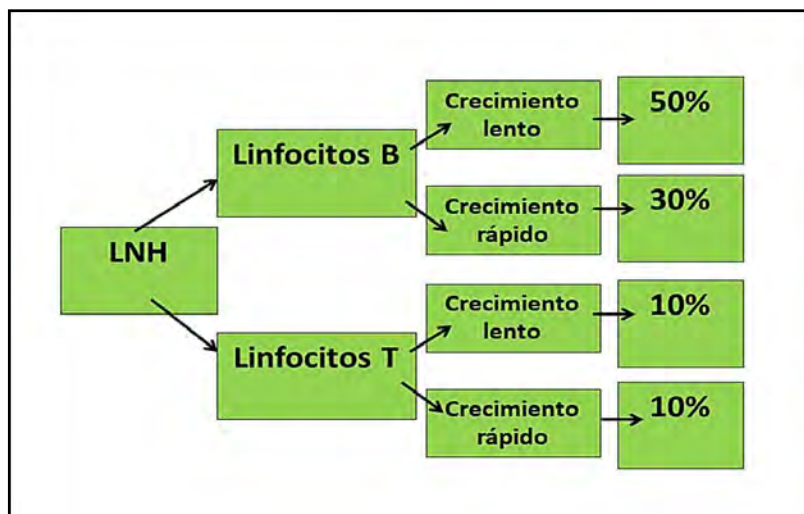


Fig. 22.4 Crecimiento y frecuencia de los LNH (es.slideshare.net).

**7. Pronóstico: índice internacional de factores pronóstico para LNH (cuadro 23.2)**

- Enfermo:** edad avanzada, enfermedades asociadas, síntomas generales B, mal estado general.
- Linfoma:** histología, número de territorios ganglionares afectados, volumen del tumor (> 10 cm), sitios extraganglionares afectados.
- Laboratorio:** VSG >, anemia, HIV, alteraciones cromosómicas, etc.
- Tratamiento:** respuesta lenta, fracaso terapéutico.

## Cuadro 22.2 Factores pronósticos (0 a 5):

22.2 Riesgo	Número de factores	Sobrevida 5 años (%)
Bajo	0-1	73
Intermedio bajo	2	50
Intermedio alto	3	43
Alto	4-5	26

**8. Estadificación:** debe ser precisa y reproducible ya que es crucial para el tratamiento de los linfomas malignos. La etapa de la enfermedad influye en las decisiones de tratamiento de manera más significativa que cualquier otra información clínica, y contribuye con una importante información pronóstica. La introducción de PET/CT (ver radioterapia) para el linfoma ha llevado a cambios sustanciales, así como a una práctica racional de la estadificación.

- I. Grupo ganglionar de una región a nivel supradiafragmático.
- II. Grupos ganglionares de varias regiones supradiafragmáticas.
- III. Grupos ganglionares de varias regiones supra e infradiafragmáticas.
- IV. Toma sitios extraganglionares.

### LINFOMAS NO HODGKIN (LNH)

#### 1. Linfoma *in situ*:

Representa la forma más temprana de progresión maligna y se caracteriza por la *localización limitada al compartimiento correspondiente a la célula de origen*. Debido a la naturaleza circulante de los linfocitos, la neoplasia linfóide *in situ* puede ser difícil de identificar, y el compartimiento al que está restringido puede ser más fisiológico que anatómico. La clasificación de las neoplasias linfoides (OMS 2016) reconoce dos entidades *in situ*: **neoplasia folicular *in situ*** y **neoplasia *in situ* de células del manto**.

#### B. NEOPLASIAS DE PRECURSORES:

##### 2. Linfoma/leucemia linfoblástica aguda:

###### 2A. Linfoma linfoblástico agudo (5%).

*Neoplasia maligna ganglionar de células precursoras inmaduras B o T (linfoblastos)*. Aparece en niños o adultos jóvenes. El 80% se presenta en la forma de **leucemia linfoblástica aguda** y el resto aparece con afectación de ganglios linfáticos, huesos y piel. Los linfomas linfoblásticos T se registran en adolescentes, aunque también se han descrito casos en personas ancianas y se presenta con frecuencia en forma de leucemia aguda. La presencia de una masa mediastínica de crecimiento rápido es también frecuente, así como la afectación del sistema nervioso central, el derrame pleural, la infiltración testicular y las adenopatías periféricas. Con las nuevas terapias se han descrito largas supervivencias de hasta el 75% en niños y hasta el 60% en adultos.

**Inmunofenotipos:** enzima deoxinucleotidil transferasa terminal (Tdt)+ (95% de los prelinfoblastos); CD7+, CD3e+, CD43+, CD1a+/-, PAX5+.

**Manifestaciones clínicas:** los pacientes presentan distrés respiratorio. Toma la región supradiafragmática y compromete ganglios axilares, supraclaviculares y cervicales.

###### 2B. Leucemia linfoblástica aguda (5%):

*Proliferación leucémica de linfoblastos B ó T*. Constituye el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica. En adultos predomina en hombres y suele tomar timo. Se producen demasiados linfocitos inmaduros en la médula ósea.

Existen factores de riesgo: alteraciones cromosómicas, radiaciones, sustancias químicas (benceno, sustancias alquilantes, nitrosoureas o cloranfenicol), virosis (retrovirus).

**Inmunofenotipos:**

Tdt+ (95% de prelinfoblastos).

Células B: CD10+, CD19+, CD22+, Tdt-.

Células T: CD3+, CD7+, CD5+, CD2+, Tdt+.

**Manifestaciones clínicas:** fiebre, hepatoesplenomegalia y linfadenopatías como expresión de enfermedad extramedular, dolores óseos, cansancio (anemia), fiebre (infecciones), hemorragias (trombocitopenia), cefaleas y vómitos (diseminación meníngea).

**C. NEOPLASIAS DE CÉLULAS B PERIFÉRICAS (maduras).**

**3. Linfoma linfocítico de células pequeñas (4%):**

Es un *LNH de células B que se localiza en los ganglios linfáticos*. Aparece en pacientes con promedio de 60 años y predominio en varones 2:1. Es el linfoma más común en adultos del mundo occidental.

**Inmunofenotipos:** CD20+, CD5+, CD43+, CD19+, CD23+, p27+, IgD+, CD10-, ciclina D1-, BCL6-.

**Manifestaciones clínicas:** presenta linfadenopatías.

**4. Leucemia linfocítica crónica (LLC) (20%):**

La LLC es un *cáncer de la sangre en el que la médula ósea produce demasiados linfocitos B*. Cursa con **gran linfocitosis (más de 4.000 linfocitos/mm<sup>3</sup>)**, hipogammaglobulinemia y propensión a infecciones. Puede afectar bazo e hígado. Comparte fenotipo y genotipo con el linfoma linfocítico.

**Inmunofenotipos:** CD19+, CD20+ (LB) y CD5+ (LT y pequeño grupo LB), IgM (cadenas pesadas  $\mu$ ) y cadenas ligeras ( $\kappa$  o  $\lambda$ ).

**Manifestaciones clínicas:** pacientes de más de 50 años, masculino 2:1. Registran hipogammaglobulinemia que los hace susceptibles a las infecciones. Se presenta cansancio, pérdida de peso y anorexia. Pueden desarrollar anticuerpos (Ac) anti-hemáticos (anemia hemolítica) o anti-plaquetarios (trombocitopenia).

**5. Linfoma linfoplasmocítico (macroglobulinemia de Waldenström) (1%):**

Es una *neoplasia de células B que aparece en adultos de edad avanzada (60-80 años) que se asocia a una sobreproducción de IgM monoclonal*. Es una enfermedad progresiva e incurable con una supervivencia de unos 4 años. Tradicionalmente se definía la macroglobulinemia de Waldenström como el conjunto de síntomas y signos derivados de la proliferación monoclonal de linfocitos B en médula ósea y órganos linfoides con capacidad para producir grandes cantidades de inmunoglobulina M (IgM) de tipo monoclonal. Según OMS debería considerarse: a) *Linfoma linfoplasmocítico con macroglobulinemia de Waldenström* dentro de los linfomas linfoplasmocíticos, y b) *Macroglobulinemia de Waldenström (inmunocitoma)* encuadrada en las enfermedades inmunosecretoras.

**Inmunofenotipos:** CD20++, CD23+, CD45+, CD27+, CD19++, CD56-, CD10-, IgS: **IgM+**, IgD+.

Las células plasmáticas en el linfoma fueron significativamente más propensas a expresar CD19, CD45 y la Ig de superficie y menos propensas a expresar CD56 como en los casos de mieloma.

**Manifestaciones clínicas:** puede permanecer asintomático durante años. El motivo de consulta más frecuente es astenia progresiva (anemia), seguido de síntomas B, manifestaciones por hiperviscosidad y linfadenopatía.

**6. Mieloma múltiple (1%):**

Es una *gammapatía monoclonal con múltiples masas tumorales formadas por neoplasias de células plasmáticas con afectación politópica del esqueleto, ganglios y piel*. Presenta lesiones osteolíticas múltiples en cualquier hueso: columna (66%), costillas (44%), cráneo (31%), pelvis (28%), fémur (24%), clavícula (10%), escápula (10%).

**Inmunofenotipos:** plasmocitos de médula ósea: CD38+ y CD138+, CD19-, CD20-, CD117-.

**Manifestaciones clínicas:** dolores óseos, fracturas patológicas, hipercalcemia por reabsorción ósea, confusión mental, debilidad, poliuria. Proteinuria de Bence Jones con lesiones renales. Amiloidosis por producción excesiva de cadenas ligeras de Ig. Infecciones. Anemia mormocítica normocrómica, leucopenia y trombocitopenia. Rx: defectos en sacabocados o “imagen en pompa de jabón”.

#### 7. Plasmocitoma (3%):

Es una *proliferación focalizada de plasmocitos*.

**Inmunofenotipos:** CD19+, CD20+, CD5+, CD23-, IgS+ (IgM, IgD), ciclina D1+, CD 138+.

**Manifestaciones clínicas:** presenta adenopatías generalizadas. Afecta la médula ósea, hígado y bazo en el 50% de los casos. Una minoría muestra síntomas B. Cursa con linfocitosis.

#### 8. Linfoma de células del manto (5-10%):

El *linfoma de células del manto* es el resultado de una *transformación maligna de un linfocito B en el borde exterior del folículo de un ganglio linfático: la zona del manto*. El linfocito B transformado se multiplica en forma descontrolada, lo que da como resultado linfadenopatías. Otras localizaciones pueden incluir bazo, médula ósea, sangre, amígdalas, adenoides, hígado, tubo gastrointestinal, aparato respiratorio, sistema nervioso. Predomina en sexo masculino de 40-60 años.

**Inmunofenotipos:** CD5+, CD43+, CD20+, CD3+, ciclina D1+, CD5+, IgD+, IgM+, BCL2+, CD23-, CD10-.

**Manifestaciones clínicas:** Presentan inapetencia, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, náuseas o vómitos, dolor abdominal, fatiga (anemia), hemorragias (trombocitopenia) o pueden estar libres de síntomas. Hay linfadenopatías indoloras.

#### 9. Linfoma folicular (20-30%):

*Proliferación neoplásica de centroblastos/centrocitos foliculares*. La OMS recomienda la subdivisión del linfoma folicular en 3 grados en función del número promedio de centroblastos por campo de alta potencia en los folículos neoplásicos, pero no reconoce una forma de caracterizada por un predominio de grandes células hendidas (centrocitos) sin suficientes centroblastos para cumplir con los criterios de la OMS. Es la forma más frecuente de LNH (45% de los linfomas de adultos). Aparece en la mediana edad. Masculino-femenino 1:1. Sobrevida media: 7-9 años. Un 30-50% de los casos sufren transformación maligna en linfoma difuso de células B. La transformación a leucemia/linfoma linfoblástico es rara.

**Inmunofenotipos:** CD19+, CD20++, CD10+ (CALLA), ciclinaD1-, CD5-, BCL2+, BCL6+, IgS+.

**Manifestaciones clínicas:** linfadenopatías generalizadas indoloras. Tiene un curso indolente con altibajos. Las remisiones prolongadas a menudo se logran tanto en primera línea como en situaciones recurrentes. Sin embargo, un subconjunto de pacientes tiene un curso más agresivo. Deben considerarse:

1. Los factores previos al tratamiento, desde las características clínicas basales y las pruebas de imagen hasta el grado histológico, el microambiente y las anomalías genómicas.

2. Los factores posteriores al tratamiento: respuesta medida mediante pruebas de imagen como con una mínima enfermedad residual.

3. Factores en la recaída y duración de la respuesta.

4. Factores pronósticos en la transformación histológica.

- **Linfoma centrocítico:** sus características incluyen un patrón de crecimiento folicular con folículos pálidos a bajo aumento y fibrosis folicular y/o interfolicular frecuente. Las células son grandes, hendidas y con cromatina moderadamente gruesa a fina, nucléolos ausentes y cantidades pequeñas a moderadas de citoplasma pálido. El diámetro nuclear medio de las células escindidas grandes fue de 10 µm, aproximadamente el doble que el de los linfocitos pequeños y similar a los centroblastos.

**Inmunofenotipos:** BCL2+ (84%), BCL6+ (100%), CD10+ (88%), Ki67+ (81%).

**Manifestaciones clínicas:** fueron similares a las de otros tipos de FL, y la supervivencia fue excelente con quimioterapia basada en antraciclina más rituximab.

#### **10. Linfoma difuso de células B grandes (30%):**

Es una *proliferación neoplásica de linfocitos B grandes atípicos*. Es un tumor agresivo que aparece en la sexta década de vida, pero el rango de edad es amplio y pueden aparecer en niños. Constituye un 60-70% de neoplasias linfoides agresivas. Tiene leve predominio masculino. Se divide según la célula de origen en *subtipos de células B del centro germinal (CGB) y de células B activadas (ABC)* y un 10-15% de casos inclasificables. Los pacientes con el subtipo CGB generalmente tienen un mejor pronóstico que los pacientes con el subtipo ABC. Se ha detectado diversas anomalías genéticas y se ha demostrado que los tumores GCB y ABC tienen diferentes perfiles de mutación. La tasa de supervivencia actual a 5 años es de 60-70%, utilizando la terapia de primera línea estándar.

**Inmunofenotipo:** CD19+, CD23+, CD22+, CD20+, IgS+, CD10+, BCL6+ (marcadores de los centros germinativos), CD3-, CD5-.

**Manifestaciones clínicas:** se presentan masas ganglionares o extraganglionares de crecimiento rápido. Afecta anillo de Waldeyer, orofaringe, piel, hueso y cerebro. Puede tomar bazo, hígado y tardíamente médula ósea. La localización extraganglionar más frecuente es el estómago.

#### **Variantes especiales:**

- **Linfoma de células B asociado a inmunodeficiencia:** hay inmunodeficiencia grave de LT. Las células B neoplásicas suelen ser VEB positivas latentes.

- **Linfoma de células B grandes de las cavidades corporales:** cursan con derrames pleurales o ascítos malignos. Las células están infectadas por el virus herpes humano 8.

Producen muerte rápida si no se tratan. Con quimioterapia combinada intensiva se logra remisión en 60-80% de los casos. Un 50% permanece asintomático durante varios años. Las mutaciones P53 tienen mal pronóstico.

- **Linfoma de células B anaplásicas (2%):** CD30+, ALK+, CD3+, EMA+, ALK+, CD20-, CD15-. El *linfoma anaplásico de células grandes* se describió por primera vez en 1985 como una neoplasia de células grandes con morfología anaplásica inmunomarcada por el anticuerpo Ki-1, que reconoce CD30. En 1994, el receptor de fusión de la tirosina quinasa: la nucleofosmina-anaplásica linfomaquinasa se identificó en un subconjunto de pacientes, lo que lleva a la subdivisión de esta enfermedad en **ALK-positivos y negativos**.

Además, los mecanismos mediados por transductor de señal y activador de transcripción 3 (STAT3) son relevantes en ambos tipos. El ALK positivo tiene un mejor pronóstico que el negativo. Los pacientes con ALK positivo se tratan con regímenes basados en antraciclina, como ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisolona (CHOP) o CHOEP (CHOP más etopósido).

#### **11. Linfoma/leucemia de Burkitt (5%):**

Es un *linfoma linfoblástico B* observado principalmente en niños africanos y se asocia a infección por VEB.

#### **Clasificación:**

**A. Linfoma de Burkitt africano (endémico).** Con infección latente de VEB.

**B. Linfoma de Burkitt esporádico.** Una minoría con infección VEB.

**C. Linfomas agresivos en pacientes con VIH.** Un 25% agrega infección VEB.

Presenta una respuesta aceptable a los ciclos cortos de quimioterapia a altas dosis. Hay una remisión espectacular con una dosis de citotóxico (ciclofosfamida: 30mg/kg IV).

**Inmunofenotipo:** IgS (IgM), CD19+, CD20+, CD10+, CD5+, BCL6+.

**Manifestaciones clínicas:** el africano afecta la mandíbula y las vísceras abdominales. El esporádico toma peritoneo y región ileocecal.

## 12. Linfoma de LB de zona marginal (5%):

El *linfoma B de la zona marginal* es una neoplasia derivada de linfocitos de dicha zona. Se trata de un compartimiento de los folículos linfoides, muy desarrollado en los órganos linfoides sometidos a un alto flujo de antígenos. Toma *ganglios linfáticos, bazo y tejidos extraganglionares*. Aparece en la mediana edad. Se originan en tejidos afectados por procesos inflamatorios crónicos. Se han relacionado con un estímulo antigénico crónico por autoantígenos o microorganismos como *Borrelia burgdorferi* (cutáneo), *Helicobacter pylori* (linfoma MALT gástrico) o virus hepatitis C (esplénico), entre otros.

### Inmunofenotipos:

1. **Nodal:** CD11c+, PanB: CD19+, Cd20+, CD22+.

2. **Extranodal: MALT:** CD19+, CD20+, CD21+, CD22+, CD79a+, CD5-, CD10-, CD23-, IgM+, CD43+.

3. **Esplénico:** CD20+, CD79a+, cD5-, IgM+, IgD+.

**Manifestaciones clínicas:** afecta tracto gastrointestinal (localización gástrica), pulmón, bazo, cabeza y cuello, glándulas salivares, globo ocular, piel. Presentan esplenomegalia, linfocitosis, infiltración médula ósea y citopenias (por esplenismo). La mayoría se presentan como lesiones localizadas en estadio clínico I-II. Supervivencia > 70% a 5 años.

## 13. Tricoleucemia (2%):

*Leucemia de células B características* que afecta a hombres de edad media (4:1).

**Inmunofenotipos:** anexina A1.

## D. NEOPLASIAS DE CÉLULAS T Y NK MADURAS:

### 14. Linfoma de células T maduras:

Son *neoplasias de linfocitos T y NK maduras*. Tienen un proceso progresivo y mortal en 6 meses a 1 año. El linfoma extranodal de células T/NK está estrechamente asociado con la infección por el VEB. Los pacientes con positividad del pretratamiento VEB-ADN pueden predecir un mal pronóstico.

**Inmunofenotipos:** CD3+, CD4+, CD8-, RCT+, CD25+, CD28+.

**Manifestaciones clínicas:** variabilidad en las formas clínicas, incluyendo una forma aguda con enfermedad diseminada, hepatoesplenomegalia, hipercalcemia. Altamente agresivo. Hay formas linfomatosa, crónica y quiescente.

### 15. Leucemia de células T del adulto:

Es una forma leucémica de células T que presentan núcleos irregulares con forma de fíres

**Inmunofenotipos:** CD2+ CD56+ CD3+.

**Manifestaciones clínicas:** frecuente hepatoesplenomegalia. La mayoría de los casos tiene un curso agresivo. La forma occidental es EBV- y suele tener un curso más indolente.

### 16. Micosis fungoides:

Es un *linfoma cutáneo primario epidermotropo* caracterizado por una proliferación de *linfocitos T neoplásicos CD4+*. Supervivencia de 8-9 años. Fue descrita inicialmente por Alibert (1806), denominándola de esta manera porque las lesiones adoptaban un aspecto semejante a hongos. Posteriormente, Bazin (1870) dio individualidad propia a la enfermedad e hizo su descripción clínica con los tres estadios evolutivos clásicos.

**Inmunofenotipos:** CD3+, CD4+, CD5+, CD43+, CD45+, CD45RO+, Tdt-, CD4-, CD8-, CD7-, CD20-, CD30-.

**Manifestaciones clínicas:** lesión cutánea con manchas, placas o nódulos. Ocasional eritrodermia. Tumor indolente, puede transformarse en linfoma de alto grado.

Abarcan un amplio espectro que va desde la forma clásica (tipo Alibert Bazin) a otras variantes clinicopatológicas. El pronóstico depende principalmente de la extensión y tipo de lesión cutánea y de

si existe o no afectación ganglionar, visceral o de sangre periférica. Un porcentaje variable de casos se transforman en linfoma de células grandes.

### 17. Síndrome Sésary:

Comparte los rasgos de la *micosis fungoides, con eritrodermia, afectación de la sangre periférica y ganglionar generalizada*. La afectación de médula ósea es rara.

**Inmunofenotipos:** CD3+, CD4+, CD5+, CD43+, CD45+, CD45RO+, Tdt-, CD4-, CD8-, CD7-, CD20-, CD30-.

### 18. Leucemia/linfoma linfoblástico de células asesinas naturales (NK):

Es una neoplasia *hemocitopoyética linfoblástica de NK* rara. Es definida en la clasificación de la OMS en la categoría de leucemias agudas de linaje ambiguo.

**Inmunofenotipos:** CD3+, CD7+, CD56+, CD2+, ausencia de marcadores de células B y mieloides; CD20-, Tdt+.

### 19. Linfoma angioinmunoblástico de células T:

Es una *neoplasia linfocítica paracortical T polimorfa*. El cuadro afecta a pacientes adultos con síntomas sistémicos.

**Inmunofenotipos:** CD4+, CXCL13, aumento de células dendríticas CD21+ y RCTr. Pueden contener inmunoblastos B: CD30+, VEB+.

**Manifestaciones clínicas:** fiebre, hipergammaglobulinemia, rash cutáneo, adenopatías, hepatoesplenomegalia. Hay ocasionales remisiones espontáneas. Puede progresar a linfoma de células grandes, T ó B.

## E. NEOPLASIAS DE HISTIOCITOS.

La Histiocyte Society las clasifica en tres grandes grupos:

**1. Histiocitosis tipo I:** histiocitosis de células de Langerhans.

**2. Histiocitosis tipo II:** fagocitos mononucleares distintos a las células de Langerhans.

- Histiocitosis cefálica benigna, xantogranuloma juvenil, xantoma disseminatum, xantoma papular, xantogranuloma juvenil, histiocitoma eruptivo generalizado, reticulohistiocitoma

- Linfocitosis hemofagocítica (familiar y reactiva)

- Histiocitosis sinusal con linfadenopatía masiva (enfermedad de Rosai-Dorfman)

**3. Histiocitosis tipo III:** histiocitosis malignas.

### 20. Histiocitosis maligna:

Este término fue usado por Rappaport para definir una *enfermedad sistémica caracterizada por la proliferación de histiocitos malignos y sus precursores*. En la actualidad, el término involucra las proliferaciones malignas de las células terminales de la *diferenciación monocítica, es decir, histiocitos y células dendríticas*. Se presenta a cualquier edad y sin predominio sexual.

**Inmunofenotipos:** CD1a+, CD207+.

**Manifestaciones clínicas:** fiebre, adenopatías, hepatoesplenomegalia y mal estado general.

### 21. Sarcoma histiocítico (localizado):

El *sarcoma histiocítico* se origina de células mieloides de la médula ósea, con *infiltrados de histiocitos (macrófagos) maduros*.

**Inmunofenotipos:** CD45+, CD68+, lisozima+, CD1a-, CD21-, S100-, CD35-.

**Manifestaciones clínicas:** afecta ganglios linfáticos, piel, tejidos blandos y aparato gastrointestinal. Curso clínico agresivo.

### 22. Histiocitosis de células de Langerhans:



Es una *proliferación de las células mononucleares dendríticas (células de Langerhans)* con infiltración local o difusa. En la mayoría de los casos afecta a niños.

**Inmunofenotipos:** CD1a+, CD207+, S100+, vimentina+, CD74+, lisozima-, CD45-.

**Manifestaciones clínicas:** infiltrados pulmonares, lesiones óseas, erupciones y disfunción hepática, hematopoyética y endocrina. Predicen un mal pronóstico: edad (< 2 años), **diseminación, con compromiso del sistema hematopoyético, el hígado o los pulmones.**

### **23. Sarcoma de células de Langerhans:**

Es una *proliferación neoplásica de células de Langerhans* con características citológicas marcadamente malignas. Se puede considerar una variante de alto grado de la histiocitosis de células de Langerhans. Es un tumor muy raro.

**Inmunofenotipos:** CD45+, CD68+, CD1a+, S100+, vimentina+, CD1a+, lisozima+/-, CD21-, CD35-, actina-, desmina-.

**Manifestaciones clínicas:** afecta principalmente a la piel y rápidamente infiltra ganglios linfáticos, hueso, pulmón bazo e hígado. Tiene un comportamiento agresivo por lo que su pronóstico es muy malo.

### **24. Sarcoma/Tumor de células dendríticas foliculares:**

*Neoplasia linfoide muy rara que presenta proliferación de células dendríticas foliculares.* Tiene potencial maligno intermedio. Los primeros casos fueron publicados por Monda (1986). Las células dendríticas foliculares al parecer son células derivadas de elementos estromales pluripotenciales de la médula ósea, por su semejanza con los miofibroblastos.

Aunque no hay estudios prospectivos sobre tratamiento, algunos autores recomiendan terapias más agresivas al inicio para evitar la alta tasa de recidivas.

**Inmunofenotipos:** CXCL13+, CD21+, CD20+, CD35+, CD10+, CD68+/-, CD45-, lisozima-, CD1a-, S100-.

**Manifestaciones clínicas:** linfadenopatías: toma ganglios cervicales, supraclaviculares y axilares.

### **25. Sarcoma de células dendríticas interdigitadas:**

*Proliferación maligna de células dendríticas interdigitadas presentes en la zona T* de ganglios linfáticos, amígdalas y tejido linfoide asociado a mucosas (MALT), y allí cumplen la función de presentación de antígenos a las células T. Esta neoplasia es muy rara.

**Inmunofenotipos:** CD45+, S100+, CD 68+/-, lisozima-, CD1a-, CD21-, CD35-.

**Manifestaciones clínicas:** puede haber compromiso ganglionar, hepático y óseo.

## **Tratamiento de los LNH.**

### **1. Manejo multimodal: quimioterapia de combinación + radioterapia.**

**CHOPP:** Ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona.

### **2. Quimioresistentes: trasplante alogénico, BST.**

**Terapias inmunológicas:** rituximab (anticuerpo monoclonal humanizado contra CD20).

Recaída del linfoma difuso de células B grandes: quimioterapia de salvamento, no quimiosensible: *alotrasplante de células madre hematopoyéticas*; quimiosensible: *trasplante de células madres hematopoyéticas autólogas* (fig. 22.5).

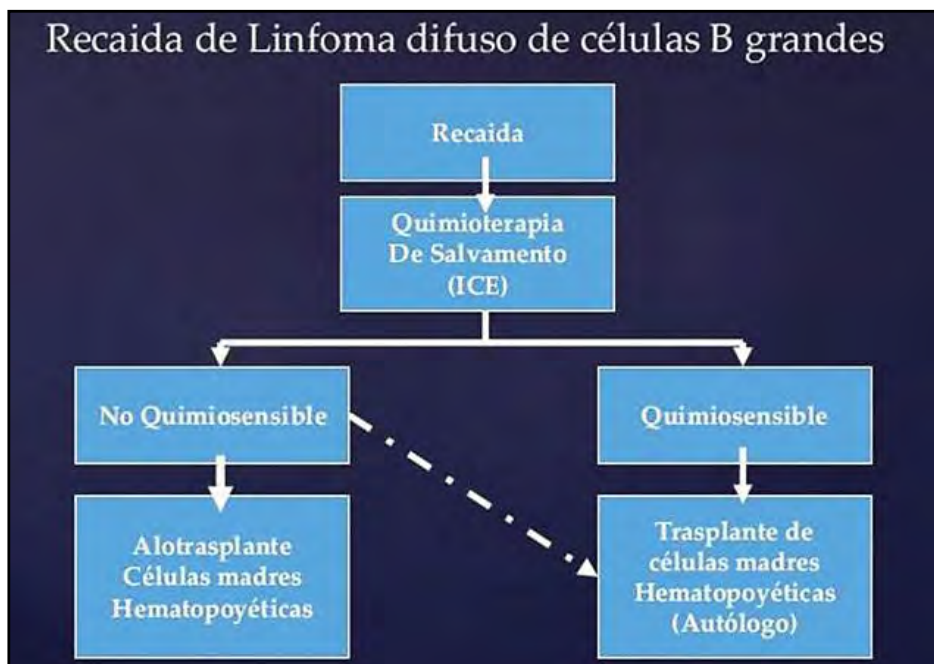


Fig. 22.5 Terapias inmunológicas (es.slideshare.net).

El *trasplante de células madre haploidénticas* es actualmente una alternativa adecuada para pacientes con enfermedades hematológicas, que carecen de hermanos compatibles con el antígeno leucocitario humano (HLA) o donantes. Los aloinjertos haploidénticos, incluido el protocolo basado en el factor estimulante de colonias de granulocitos y un protocolo basado en la ciclofosfamida postrasplante, han sido la estrategia principal para esta terapia.

El *bloqueo del punto de control inmunológico* ha impulsado una revolución en la oncología moderna. Las tasas altas de respuesta al bloqueo de la muerte celular programada 1 (PD-1) con nivolumab o pembrolizumab en el LH y variantes de LNH reveló una sensibilidad biológica intrínseca a este enfoque. También hay datos preliminares que sugieren la eficacia antitumoral de los inhibidores de PD-1 utilizados en combinación con fármacos inmunomoduladores en el mieloma múltiple, y los efectos de nuevas terapias con anticuerpos monoclonales en el microambiente tumoral pueden conducir a la sinergia con el bloqueo del punto de control.

El autotrasplante de células madre es una herramienta útil para el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y tiene potencial como plataforma para el uso de inhibidores del punto de control inmunológico. Una importante señal de seguridad ha surgido en torno al riesgo de enfermedad de injerto contra huésped asociada con el uso de inhibidores de PD-1 antes y después del trasplante de células madre alogénicas.

El virus de Epstein-Barr (EBV) está estrechamente asociado con varios linfomas (Burkitt endémico, linfoma y nasal de células T/NK) y cánceres epiteliales (carcinoma nasofaríngeo y carcinoma gástrico). Para mantener su persistencia en las células huésped, el virus manipula el *sistema ubiquitina-proteasoma* para regular la reactivación lítica viral, modificar los puntos de control del ciclo celular, prevenir la apoptosis y evadir la vigilancia inmune.

El *tratamiento del linfoma difuso de células B grandes* ha ido evolucionando desde el descubrimiento de sus 2 formas principales, el centro germinal de tipo B (CGB) y los tipos de células B activadas (ABC). Aunque el estándar de referencia para la identificación de estos tipos de células se considera el perfil de expresión génica, actualmente el único método disponible es la inmunohistoquímica. Debido a las implicancias pronósticas adversas del tipo no GCB y sus efectos potenciales en la selección del tratamiento, la clasificación de la OMS recientemente revisada ha incluido estos tipos de células biológi-

cas. La lenalidomida y el ibrutinib se usan en el tratamiento del tipo no GCB. En la actualidad se aplican regímenes de rescate con altas dosis de quimioterapia y trasplante de células madre.

El linfoma difuso de células grandes expresa las proteínas TP53, Bcl-2, Bcl-6, Myc mediante el método inmunohistoquímico. La sobreexpresión de TP53 y la expresión doble de Myc/Bcl-2 se asociaron con resultados deficientes. La supervivencia global a 3 y 5 años fue del 59% y 57% para los pacientes con TP53+, 77% y 71% para pacientes con TP53-. La expresión doble de Myc/Bcl-2 y la sobreexpresión de TP53 son un mal pronóstico para los pacientes con linfoma difuso de células grandes. Los pacientes con expresión doble de Myc/Bcl-2 tienen un sistema operativo más corto. Los pacientes con subtipo no GCB que recibieron quimioterapia combinada con rituximab tienen un mejor sistema operativo que aquellos sin rituximab. Pero el rituximab no mejora el pronóstico de los pacientes con TP53+.

Se han probado nuevas tácticas de *tratamiento con células CART* (células T receptoras de antígenos quiméricos) y nuevas drogas prometedoras, que incluyen blinatumomab y venetoclax. Hoy se abordan estrategias para modular el microambiente de este linfoma y se usan inhibidores del punto de control inmune y las terapias antiangiogénicas. En los últimos años, la inmunoterapia celular en las neoplasias de células B ha sido impulsada por la transferencia adoptiva de células T genéticamente modificadas que expresan receptores de antígenos quiméricos (CAR). Los CAR constan de un fragmento variable de cadena simple (scFv) de un anticuerpo monoclonal, un dominio espaciador, un dominio transmembrana, un dominio de señalización intracelular y dominios coestimulantes adicionales. La mayor parte de los datos clínicos disponibles se refiere a las células T CAR con objetivo de CD19 para el tratamiento de la leucemia linfocítica aguda de células B, la leucemia linfocítica crónica y el LNH de células B. Los resultados hasta ahora han sido prometedores con tasas muy buenas y profundidad de remisión. Sin embargo, la terapia con células T CAR es un proceso complejo de varios pasos, y los ensayos clínicos hasta ahora difieren en la construcción CAR utilizada, el método de transferencia génica, la composición del producto celular, la linfodepleción y la dosis de células T CAR. Se necesitarán ensayos aleatorizados para evaluar de manera concluyente las implicaciones de estas diferencias. Las mejoras en el diseño de la CAR pueden ayudar a superar la toxicidad, los efectos de un microambiente inmunosupresor y el escape tumoral mediante el desarrollo de clones con antígeno negativo.

En linfomas refractarios el trasplante alogénico de células hematopoyéticas es una opción potencialmente curativa. Recientemente, nuevos agentes tales como inhibidores de anti-PD1 y BTK han comenzado a desafiar el uso de trasplante de células hematopoyéticas alogénicas para recaída o linfoma refractario.

En la **fig. 22.6** se observan los avances en el uso de los *anticuerpos terapéuticos*:

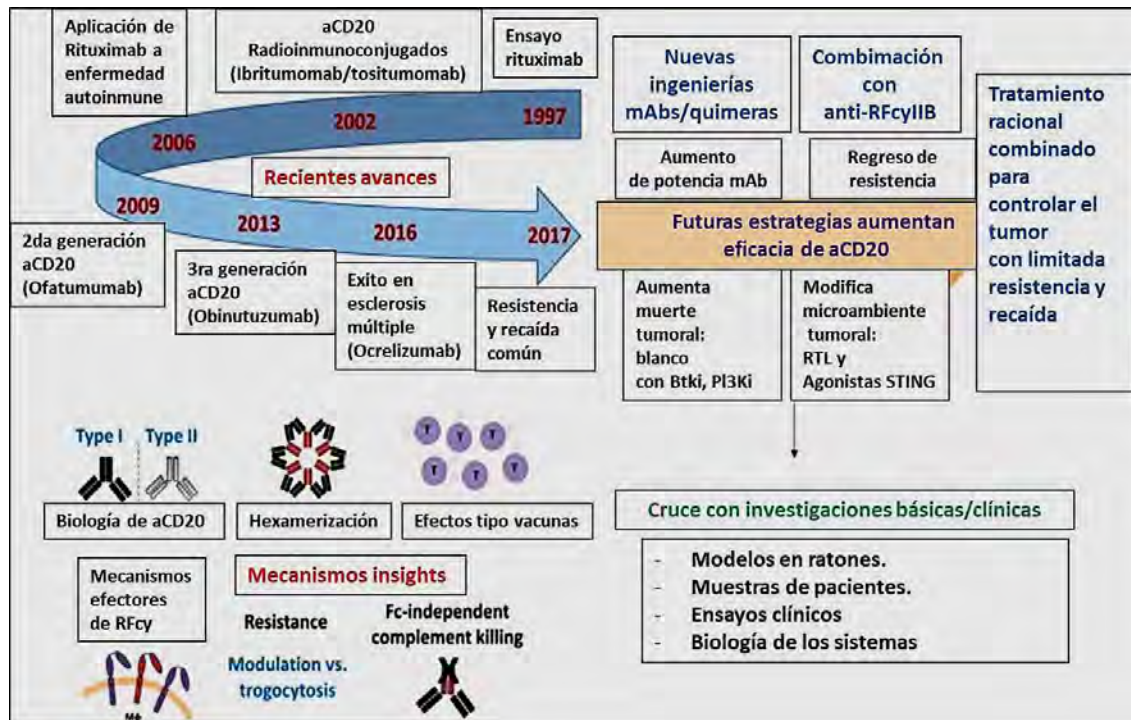


Fig. 22.6 Avances en el uso de anticuerpos terapéuticos (Marshall MJE y col, 2017).

Existe un *biomarcador común* usado en el tratamiento tumoral. Es el Keytruda que induce una mayor carga de neoantígeno, lo que provoca una respuesta inmune intensa del huésped en el microambiente tumoral. Se espera que los patólogos actúen como “traductores genéticos” y creen un vínculo entre los subtipos moleculares con características histológicas tumorales para que los oncólogos puedan hacer una terapia dirigida basada en la clasificación molecular.

Los avances recientes en la comprensión de la patogenia molecular del linfoma nos han permitido definir claramente la entidad de la enfermedad mediante una mutación genética específica de la enfermedad y seleccionar candidatos para una nueva terapia dirigida. En la revisión de 2016 de la clasificación de malignidades linfoides de la OMS, en primer lugar, las mutaciones específicas de la enfermedad como MYD88 L265P en macroglobulinemia de Waldenström y BRAF V600E en leucemia de células pilosas se incorporaron a las pruebas diagnósticas y, en segundo lugar, la determinación de células de origen en el linfoma difuso de células B grandes fue muy recomendable en el diagnóstico. Se demostró que Ibrutinib o lenalidomida son más efectivos en el tipo de células B activadas (ABC) que en el centro germinal de células B tipo (CGB). Por lo tanto, los ensayos aleatorios para evaluar la eficacia de agregar estos agentes a la quimioinmunoterapia estándar se centraron en el tipo ABC-CGB.

## Referencias

- Ansell SM. Linfoma de Hodgkin: actualización de 2018 sobre diagnóstico, estratificación del riesgo y tratamiento. *Am J Hematol* 93(5):704-715, 2018.
- Armitage JO. Aggressive peripheral T-cell lymphomas: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 87(5):511-519, 2012.
- Bair SM et al. Inmunoterapia para el tratamiento del linfoma de Hodgkin: un paradigma evolutivo. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*: S2152-2650 (18) 30087-9, 2018.
- Ball de Picón E y col. Leucemia/linfoma de células T del adulto asociado al virus linfotrópico humano tipo 1. Presentación de cuatro casos con enfermedad de inicio cutáneo y revisión de la literatura. *Dermatología Venezolana* 42(2), 2004.
- Butler MJ, Aguiar RCT. La biología informa las opciones de tratamiento en el linfoma difuso de células B grandes. *Trends Cancer* 3(12):871-882, 2018.
- Cabanillas F, Shah B. Avances en el diagnóstico y manejo del linfoma difuso de células B grandes. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 17(12):783-796, 2017.
- Castañeda A y col. Paciente con linfoma linfoplasmocítico con características de Mieloma Múltiple. *Hematología* 18(3):282-286, 2014.
- Chihara D, Oki Y. NK-cell Lymphomas. *Cancer Treat Res* 176:163-184, 2019.
- Cristofolletti C et al. Sézary Syndrome, recent biomarkers and new drugs. *Chin Clin Oncol* 8(1):2, 2019.
- Díaz del Arco C, Fernández J. Histiocytic and dendritic cell neoplasms: A case series of 24 patients. *Medicina Clínica* 149(10):456, 2017.
- Dogan A, et al. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. En: Swerdlow SJ, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Siegel J, Vardiman JW (Eds.). *World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC Press. Lyon:309-311, 2008.
- El Behery R et al. Linfoma folicular de células escindidas grandes (centrocítico) : una variante no reconocida de linfoma folicular. *Human Pathol* 72:180-190, 2017.
- El-Galaly TC, Gormsen LC, Hutchings M. PET/CT para estadificación; pasado, presente y futuro. *Semin Nucl Med* 48(1):4-16, 2018.
- Esau D. Causas virales del linfoma: la historia del virus Epstein-Barr y el virus T-linfotrópico humano 1. *Virology* 8: 1178122X17731772, 2017.
- Fan JL et al. Características clínicas y de laboratorio de cuatro casos con mieloma múltiple IgM. *Zhongguo Shi Yan Ye Xue Za Zhi* 34(4):341-344, 2013.
- Fei Q, Tian XK, Wu J, Zhu HM, Wang Y, Peng FY, Zhang WJ, Yin L, He X. Importancia pronóstica del ADN del virus de Epstein-Barr en el linfoma de células NK/T: un metanálisis. *Onco Targets Ther* 11:997-1004, 2018.
- Gauthier J et al. Trasplante alogénico de células hematopoyéticas para el linfoma difuso de células B grandes: directrices de la Sociedad Francófona de Trasplante de Médula Ósea y Terapia Celular (SFGM-TC). *Bull Cancer* 104(12S):S131-S135, 2017.
- Hau PM, Tsao SW. El virus de Epstein-Barr secuestra los transductores de respuesta de daños del ADN para organizar su ciclo de vida. *Virus* 9(11), 2017.
- Hui KF, Tam KP, Chiang AKS. Estrategias terapéuticas contra el cáncer asociado a Epstein-Barr con el uso de inhibidores de proteasoma. *Viruses* 9 (11). pii: E352, 2017.
- Ishizawa K. Burkitt lymphoma: BL. *Rinsho Ketsueki* 60(3):243-244, 2019.
- Izutsu K. Linfoma maligno: fisiopatología y terapia actual. *Rinsho Ketsueki* 58(5):480-486, 2017.
- Izutsu K. Linfoma maligno: fisiopatología y terapia actual. *Rinsho Ketsueki* 58(5):480-486, 2017.
- Jaffe ES. Diagnosis and classification of lymphoma: Impact of technical advances. *Semin Hematol* 56(1):30-36, 2019.

- Joseph NS, Gentili S, Kaufman JL, Lonial S, Nooka AK. Mieloma múltiple de alto riesgo: deficiencia y manejo. Clin Lymphoma Myeloma Leuk 17S:S80-S87, 2017.
- Kelemen K et al. Variaciones inmunofenotípicas del linfoma de Burkitt. Am J Clin Pathol 134(1):127-138, 2010.
- Khosravi Shahi P, Díaz Muñoz de la Espada VM, Encinas García S. Linfoma T angioinmunoblástico: caso clínico y revisión de la literatura. Med Interna (Madrid) vol. 23(1), 2006.
- Kleinstern G, Averbuch M, Abu Seir R, Perlman R, Ben Yehuda D, Paltiel O. Presencia de enfermedad autoinmune afecta no sólo el riesgo, sino también la supervivencia en pacientes con linfoma no Hodgkin de células B. Hematol Oncol 2018 Doi: 10.1002 /hon.2498.
- Kost CB et al. Linfoma de células B de zona marginal: un análisis inmunofenotípico retrospectivo. Cytometry B Clin Cytom 74(5):282-286, 2008.
- Kyriakou C et al. Allogeneic stem cell transplantation is able to induce long-term remissions in angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a retrospective study from the lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. J Clin Oncol 27(24):3951-8, 2009.
- Lassaletta Atienza A. Leucemia linfoblástica aguda. Pediatría Integral vol XX(6), 2016.
- Li S, Young KH, Medeiros LJ. Linfoma difuso de células B grandes. Pathology 50(1):74-87, 2017.
- Marginean CO, Meliș LE, Horvath E, Gozar H, Chincesan MI. Linfoma no Hodgkin , diagnóstico y particularidades pronósticas en niños: una serie de informes de casos y una revisión de la literatura. Medicine (Baltimore) 97(8):e9802, 2018.
- Marshall MJE, Stopforth RJ, Cragg MS. Anticuerpos terapéuticos: ¿qué hemos aprendido al apuntar al CD20 y hacia dónde vamos? Front Immunol 8:1245, 2017.
- Modkharkar S et al. Aplicabilidad del sistema de clasificación de neoplasias hematolinfoides de la OMS 2008: Experiencias de aprendizaje. Indian J Pathol Microbiol 61 (1):58-65, 2018.
- Naranjo TA, Martínez JJ. Linfoma difuso de célula B grande. VIII Curso de Hematopatología. Segundo curso de formación continua a distancia, 2001.
- Oishi N et al. Neoplasia *in situ* en la patología de los ganglios linfáticos. Sem Diag Pathol 35(1):76-83, 2018.
- Okamoto M et al. Mantle Cell Lymphoma. Gan To Kagaku Ryoho 46(5):878-883, 2019.
- Olszewska-Szopa M, Wróbel T. Gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas. Adv Clin Exp Med 28(8):1119-1124, 2019.
- Onaindia A, Medeiros LJ, Patel KP. Utilidad clínica de biomarcadores moleculares de diagnóstico y pronóstico identificados recientemente en neoplasmas de células B maduras. Mod Pathol 30(10):1338-1366, 2017.
- Pérez Suárez JC y col. Sarcoma de células dendríticas foliculares. Patología Quirúrgica, 2009.
- Pianko MJ, Moskowitz AJ, Lesokhin AM. Inmunoterapia de linfoma y mieloma: hechos y esperanzas. Clin Cancer Res 24(5), 2017.
- Pishko A, Nasta SD. El papel de las nuevas inmunoterapias en el linfoma no Hodgkin. Transl Cancer Res 6(1):93-103, 2017.
- Rodríguez S, Roussel M, Tarte K, Amé-Thomas P . Impacto de la infección viral crónica en la respuesta inmune humoral dependiente de células T. Front Immunol 8:1434, 2017.
- Rüdiger T et al. Peripheral T-cell lymphoma (excluding anaplastic large-cell lymphoma): results from the non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Ann Oncol 13:140-149, 2002.
- Ruiz O y col. Histiocitosis maligna. ISSN 1025 - 5583, pag. 255 - 259.
- Rule S. A modern approach to mantle cell lymphoma. Hematol Oncol 7 Suppl 1:66-69, 2019.
- Sander B et al. Linfoma de células del manto: un espectro de enfermedad indolente a agresiva. Arch Virchows 468(3):245-257, 2016.
- Sans J. Hematología Clínica. 4ª ed. Madrid: Elsevier. Science pag. 547-564, 2001.
- Santarelli IM. Sarcoma diseminado de células dendríticas interdigitantes. Medicina 77(3), 2017.

- Schwarzbich MA, Witzens-Harig M. Inmunoterapia celular en células B malignas. *Oncol Res Treat* 40(11):674-681, 2017.
- Sedick Q, Alotaibi S, Alshieban S, Naheet KB, Elyamany G. Leucemia/linfoma linfoblástico de células asesinas naturales: Reporte de un caso y revisión de la literatura reciente. *Case Rep Oncol* 10(2):588-595, 2017.
- Seegmiller AC et al. Diferenciación inmunofenotípica entre células plasmáticas neoplásicas en el linfoma de células B maduras frente al mieloma de células plasmáticas.
- Seifert M, Scholtysik R, Küppers R. Origin and Pathogenesis of B Cell Lymphomas. *Methods Mol Biol* 1956:1-33, 2019.
- Shannon-Lowe C, Rickinson AB, Bell AI. Linfomas asociados al virus de Epstein-Barr. *Philos Trans R Soc London B Biol Sci* 372(1732) 2017.
- Shustov A, Soma L. Anaplastic Large Cell Lymphoma: Contemporary Concepts and Optimal Management. *Cancer Treat Res* 176:127-144, 2019.
- Socarras Ferrer BB y col. Linfomas B y T. Diagnóstico inmunofenotípico de los linfomas no hodgkinianos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 19(1), 2003.
- Sorigue M, Sancho JM. Recent landmark studies in follicular lymphoma. *Blood Rev* 35:68-80, 2019.
- Sorigue M, Sancho JM. Recent landmark studies in follicular lymphoma. *Blood Rev* 35:68-80, 2019.
- Sorigue M, Sancho JM. Factores predictivos y pronósticos actuales en el linfoma folicular. *Ann Hematol* 97(2):209-227, 2017.
- Starostka D et al. La evaluación cuantitativa de los marcadores inmunofenotípicos informativos aumenta el valor diagnóstico del inmunofenotipo en las neoplasias maduras de células B CD5 positivas. *Cytometry B Clin Cytom* doi: 10.1002/cyto.b.21607, 2017.
- Sujobert P, Salles G. Follicular lymphoma: An update. *Presse Med* 48(7-8 Pt 1):850-858, 2019.
- Sun YQ, Chang YJ, Huang XJ. Actualización de la investigación actual sobre el trasplante de células madre hematopoyéticas haploidenticas. *Expert Rev Hematol* 1:12, 2018.
- Tsuyama N, Sakamoto K, Sakata S, Dobashi A, Takeuchi K. Linfoma anaplásico de células grandes: patología, genética y aspectos clínicos. *J Clin Exp Hematol* 57(3):120-142, 2017.
- Varga C et al. Uso actual de anticuerpos monoclonales en el tratamiento del mieloma múltiple. *Br J Haematol*. Doi: 10.1111, 2018.
- Wang HY, Zu Y. Algoritmo de diagnóstico de los linfomas maduros de células B mediante inmunohistoquímica. *Arch Pathol Lab Med* 141(9):1236-1246, 2017.
- Xiong J, Zhao W. What we should know about natural killer/T-cell lymphomas. *Hematol Oncol* 37 Suppl 1:75-81, 2019.
- Yabe M et al. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Cancer Treat Res* 176:99-126, 2019.
- Yu WJ et al. Significación pronóstica de la expresión de proteínas mediante el método inmunohistoquímico en el linfoma difuso de células B grandes. *Zhonghua Shi Yan Ye Xue Za Zhi* 38(9):784-788, 2017.
- Yu Y. Clasificación molecular y terapia de precisión del cáncer: inhibidores del punto de control inmune. *Front Med* Doi: 10.1007/s11684-017-0581-0.
- Zhang X, Rastogi P, Shah B, Zhang L. Leucemia/linfoma linfoblástico B: nuevos conocimientos sobre genética, aberraciones moleculares, subclasificación y terapia dirigida. *Oncotarget* 8(39):66728-66741, 2017.
- Zheng YH et al. Análisis de inmunofenotipos en 329 pacientes con leucemia linfoblástica B en diferentes edades. *Zhonghua Shi Yan Ye Xue Za Zhi* 23(5): 1225-1230, 2015.

## GENÉTICA TERAPIA GÉNICA EN LOS LINFOMAS

El análisis génico ha inflido en gran medida en el diagnóstico y el tratamiento clínico de los pacientes afectados por diversas formas de neoplasias malignas hematológicas. Se deben considerar las alteraciones en los **cromosomas** (Fig. 23.1) que definen subclases de pacientes con **linfomas Hodgkin (LH)** y **linfomas no Hodgkin (LNH)**, leucemias agudas, síndromes mielodisplásicos y neoplasias mieloproliferativas.

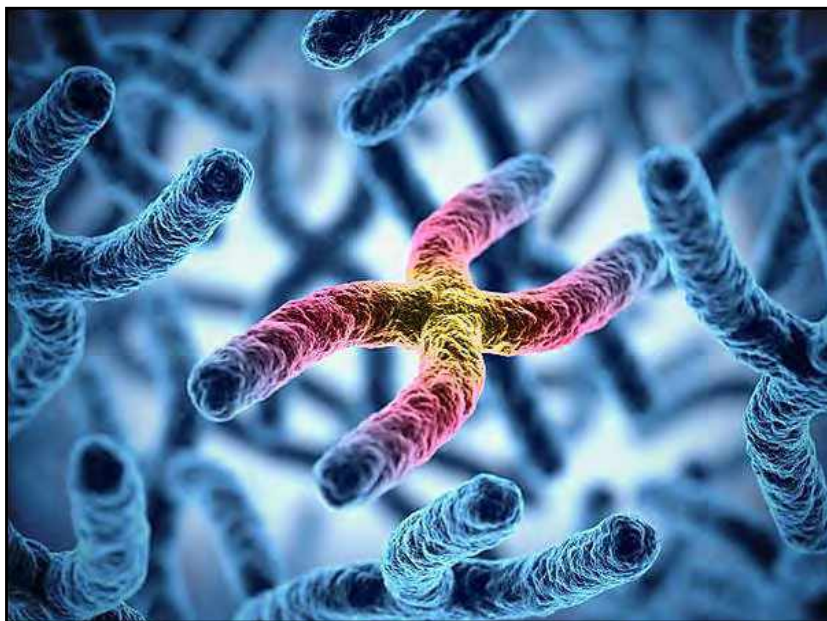


Fig. 23.1 Cromosomas (iStock).

El **núcleo celular** contiene **ADN** con toda la información necesaria para determinar la amplia gama de expresión proteica que permite el desarrollo, la diferenciación y el crecimiento tisular.

El **ADN** tiene una estructura de *doble hélice de cadenas complementarias*, con polaridad opuesta y unidas por puentes disulfuro. Las dos hélices pueden separarse por un proceso de *desnaturalización* y pueden volver a asociarse por un proceso de *renaturalización o hibridación*. Estas propiedades permiten la *transmisión de la información*.

El **ADN nuclear** (*doble cadena*) se compacta mediante la formación de **nucleosoma**, **solenioide** y **cilindro eje**, hasta la formación del **cromosoma**. La información está codificada dentro de los **cromosomas**. Las regiones del cromosoma que definen proteínas se denominan **genes** y se hallan en *sitios específicos de los cromosomas*. La información codificada del **ADN** es copiada a un **ARN** en un proceso de **transcripción** y es transportada fuera del núcleo hacia los **ribosomas**, donde *se decodifica* para generar



una *secuencia específica de aminoácidos*, en un procedimiento denominado **traducción**. El orden es: célula: ADN nuclear (replicación):  **cromosomas, genes** → **transcripción**: *ribosomas* (citoplasma): ARN (replicación) → **traducción** → **proteína**.

La **figura 23.2** muestra la secuencia:

- ADN con doble hélice.
- Genes.
- Cromosomas.
- Célula (núcleo).

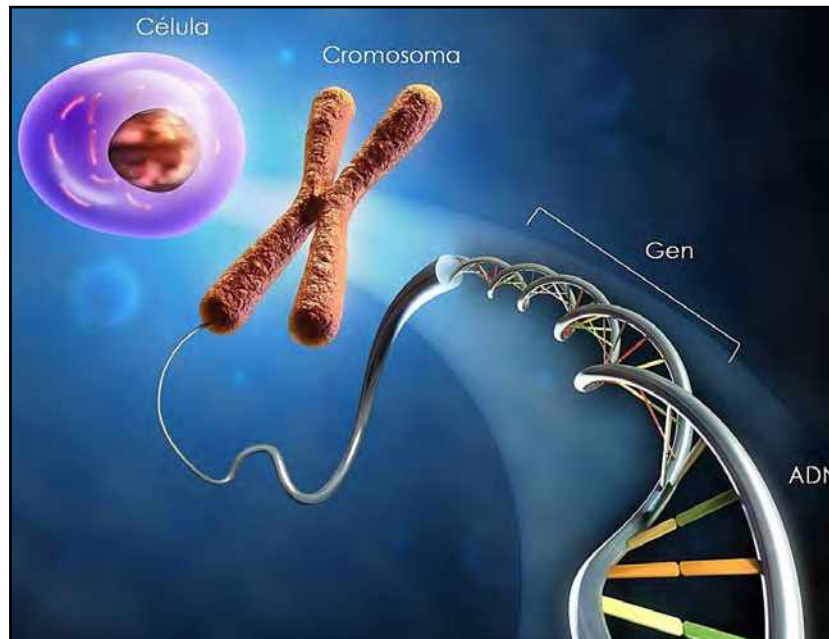


Fig. 23.2 ADN, genes, cromosomas, célula (E-geneticare.com).

- **Leucemia linfoblástica aguda:** presenta alteraciones del ADN estructural somático y los subtipos de *leucemia mieloide aguda* se acompañan de translocaciones **RUNX1** o **BCR-ABL1**.

- **Leucemia linfocítica crónica:** muestra alteraciones genéticas que afectan el **TP53** y el estado mutacional de la región variable de la cadena pesada de inmunoglobulina (Ig).

La detección de mutaciones **BRAF V600E** es útil en el diagnóstico de la *leucemia de células pilosas* y en una serie de *neoplasias histiocíticas*.

- **Síndromes mielodisplásicos:** el registro de mutaciones en **SF3B1** permite definir un subgrupo de pacientes con sideroblastos en anillo y un pronóstico favorable. Para los pacientes con *neoplasias mieloproliferativas*, la detección de la fusión **BCR-ABL1** delinea la *leucemia mieloide crónica* de **BCR-ABL1 MPN** clásica, que se define en gran parte por mutaciones en **JAK2**, **CALR** o **MPL**.

- **Linfomas de células B:** la detección de reordenamientos característicos que involucran **MYC** en el *linfoma de Burkitt*, **BCL2** en el *linfoma folicular* y **MYC/BCL2/BCL6** en los *linfomas de células B de alto grado*, son esenciales para el diagnóstico. El *linfoma anaplásico de células grandes* se define por reordenamientos de **ALK**, **DUSP22/IRF4** y **TP63**.

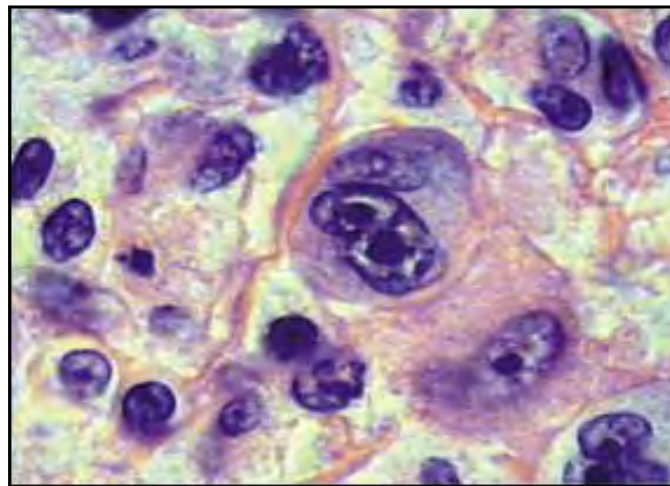
- **Neoplasias de células B maduras:** muestran mutaciones en los genes supresores tumorales (**TP53**, **BIRC3**, **ATM**) y en las vías de señalización comunes (receptor de células B: **CD79A**, **CD79B**, **CARD11**, **TCF3**, **ID3**, receptor Toll-like: **MYD88**, **NOTCH 1/2**, **factor nuclear-κB**) y señalización de quinasa activada por mitógeno. En la actualización 2016 de la clasificación de la OMS de neoplasmas linfoides, se enumeran hasta 41 neoplasmas de células B maduras. En consecuencia, los estudios genéticos moleculares se están aplicando cada vez más para el estudio clínico de estas neoplasias.

En el **cuadro 23.1** se señalan los tipos de mutaciones que originan linfopatías.



**Cuadro 23.1.** Tipos de mutaciones.

**1. Linfoma Hodgkin (LH) (1-10%):** es una proliferación maligna primaria de los ganglios linfáticos de etiología desconocida y caracterizado por adenopatías y esplenomegalia que presenta *células cancerosas de Reed-Sternberg, en un contexto inflamatorio* (Fig. 23.3).



**Fig. 23.3** Linfoma Hodgkin: célula de Reed-Sternberg (pediatría integral).

Los hijos de los pacientes con LH tienen, en promedio, una posibilidad mayor de manifestar esta enfermedad. El riesgo de exhibir la enfermedad no es mayor en los gemelos idénticos hijos de los pacientes con LH respecto a los otros hijos. Esto sugiere que los *factores ambientales* son mucho más importantes que los genéticos. Cualquier forma de inmunodeficiencia genética o familiar se puede asociar con un incremento de incidencia de LH. Quizá sea posible relacionar la causa infecciosa del LH y la predisposición genética.

Dado que la exposición al virus de Epstein Barr (VEB) es casi ubicua, los individuos con *predisposición genética* podrían presentar una reacción inmunológica diferente frente al agente infeccioso, que aumentará la posibilidad de inducir el LH.

**Genética:** en la actualidad se han detectado genes **NKL homeobox** que son reguladores básicos de la diferenciación celular y tisular. El LH es una malignidad de células B que muestra actividad aberrante de varios genes del desarrollo que da como resultado la diferenciación alterada de las células B.

Se analizó la expresión de los genes asociados con el código **NKL** hematopoyético en LH y se halló una actividad **HLX** aberrante en el 8% de los pacientes con LH clásico. El **HLX** es capaz de inhibir factores de diferenciación de células B: **MSX1**, **BCL11A**, **SPIB** y **factor pro-apoptótico BCL2L11/BIM**, suprimiendo así la muerte celular inducida por el medicamento etopósido. Se ha propuesto que **HLX**, genéticamente expresado **NKL homeobox**, es parte de una red de genes patológicos en LH, impulsando la diferenciación y supervivencia de las células B desreguladas.

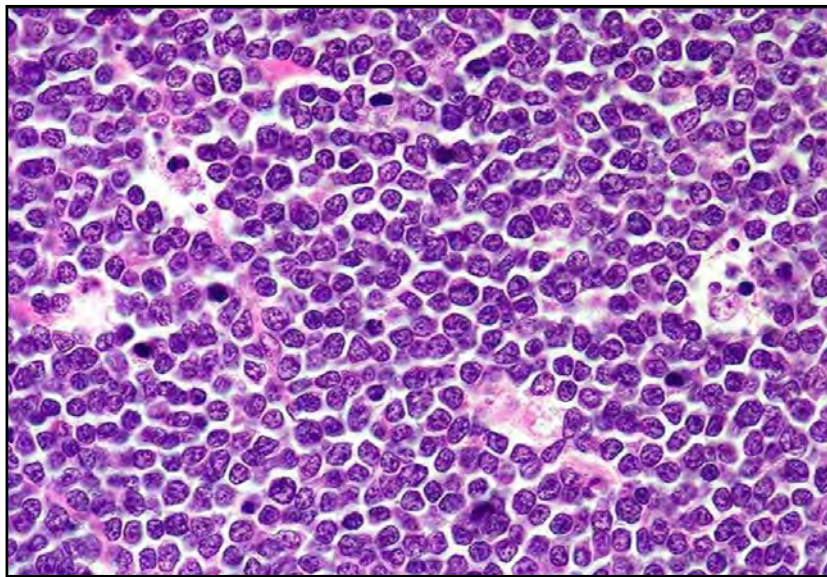
Se analizó el genoma de codificación del LH clásico y se registraron varios genes recurrentes mutados: **STAT6** (32%), **GNA13** (24%), **XPO1** (18%), **ITPKB** (16%).

**Mutaciones de STAT6** cooperaron con la interrupción de **SOCS1**, un inhibidor de la vía **JAK-STAT** para promover el crecimiento de LH clásico. El 87% de los casos mostraron una desregulación de la vía **JAK-STAT** por alteraciones genéticas en múltiples genes, que demuestra el papel fundamental de esta vía en la patogénesis del LH clásico.

#### **Linfoma/leucemia linfoblástica aguda:**

**2. Linfoma linfoblástico agudo (5%):** es una *neoplasia maligna ganglionar de células precursoras inmaduras (linfoblastos) B o T* que aparece en niños o adultos jóvenes.

El 80% se presenta en forma leucémica aguda y el resto aparece con afectación de los ganglios linfáticos, los huesos y la piel (**Fig. 23.4**).



**Fig. 23.4** Linfoma linfoblástico agudo (es.slideshare.net).

**3. Leucemia linfoblástica aguda (LLA):** es la neoplasia más frecuente en la infancia, constituyendo el 80% de todas las leucemias agudas de la edad pediátrica.

Es una *neoplasia de células madre hematopoyéticas clonales derivada de progenitores de células B* (**Fig. 23.5**).

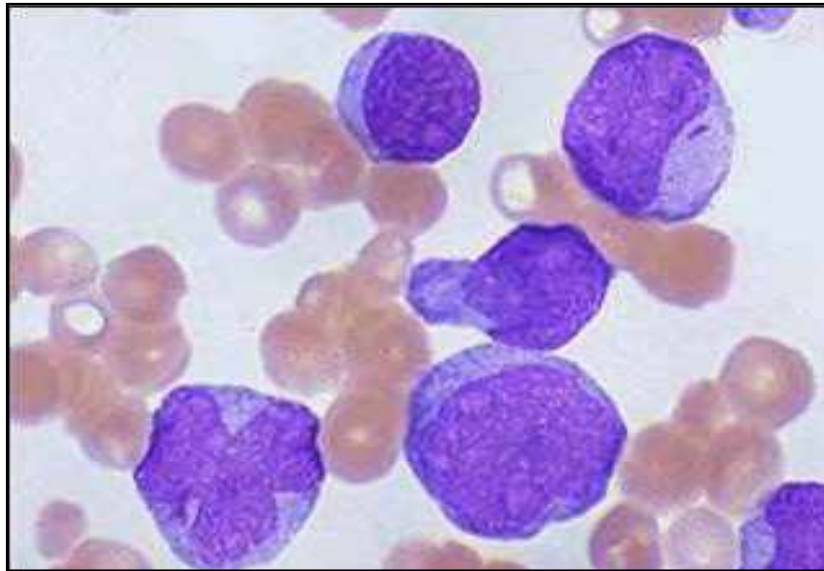


Fig. 23.5 Leucemia linfoblástica aguda (mrcophth).

**Genética:** la LLA presenta *hiperdiploidía*, *polidiploidía* y *translocaciones* (cuadro 23.2).

Cuadro 23.2 Translocaciones (LLA)	Frecuencia	Genes afecta- dos	Características
t(1;19)(q23;p13)	5-6%	E2A- PBX1	Fenotipo pre-B, hiperleucocitosis
t(9;22)(q34;p11)	3-5%	BCR- ABL	Cromosoma Filadelfia, hiperleucocitosis.
t(4;11)(q21;p23)	2%	MLL-AF4	Estirpe B, hiperleucocitosis.
t(12;21)(p13;q22)	25%	TEL-AML	Fenotipo B. Buen pronóstico.

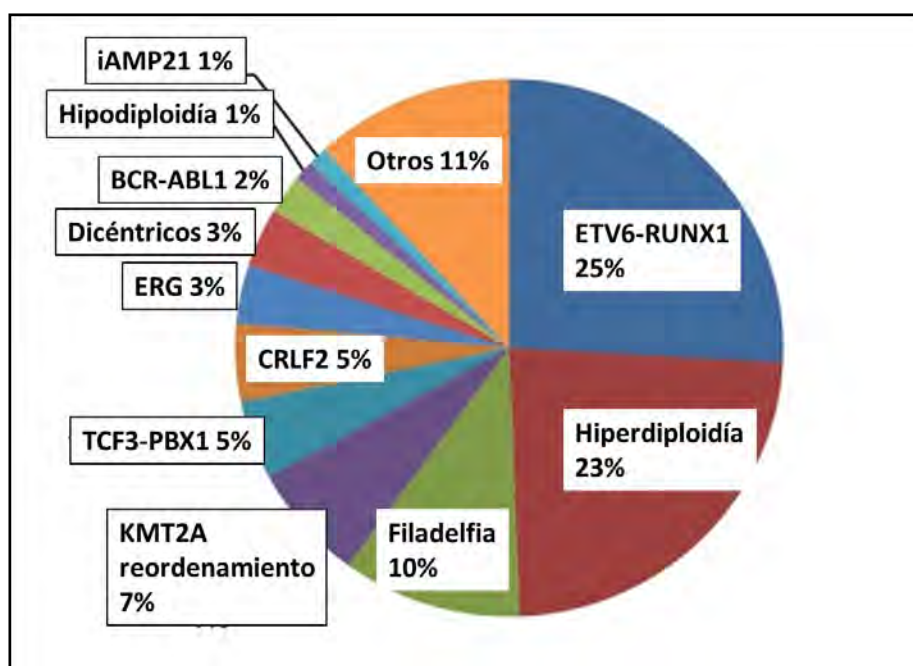
Se ha comprobado que la *hiperdiploidía* (> 51 cromosomas) en los linfoblastos es un factor de buen pronóstico. Ello sería debido a que las células leucémicas hiperdiploides tienen una mayor predisposición a la apoptosis, porque son capaces de acumular mayor concentración de metabolitos activos del metotrexato (poliglutamatos) y resultan más sensibles a este fármaco. **En el cuadro 23.3 se presentan las anomalías citogenéticas recurrentes comunes en LLA pediátrica y adulta según riesgo.**

Cuadro 23.3 Riesgo	Anomalías citogenéti- cas	Clínica: Pronóstico	Frecuencia
Bueno	Hiperdiploidía (> 50 cromosomas)	Favorable	25-30% en niños 7-8% en adultos
	t(12; 21)/ETV-RUNX1	Favorable en niños, indeterminado: adultos	25% en niños 0-4% en adultos

Intermedio	t (1; 19)/E2A-PBX1	Intermedio a favorable	1-6% en niños 1-3% en adultos
	t (5; 14)/IL3-IGH	Intermedio	Raro
Alto	t (9; 22)/BCR-ABL1	Malo	1-3% en niños 25-30% en adultos
	t (v; 11q23) / KMT2A (MLL) reordenamientos	Malo	2-3% en bebés 1-2% en niños 4-9% en adultos
	Hipodiploidía (< 44 cromosomas)	Mal pronóstico	6% en niños 7-8% en adultos

Los estudios de perigenético muestran mutaciones genéticas implicadas en varias vías clave e incluyen las alteraciones **CRLF2** y **PAX5** y las mutaciones **TP53**, **REBBP**, **ERG**, con aberraciones genéticas características.

La **Fig. 23.6** muestra la frecuencia de anomalías genéticas y moleculares en la LLA pediátrica considerando los porcentajes de translocaciones e hiperdiploidía.



**Fig. 23.6** Frecuencia de anomalías genéticas en la LLA pediátrica.

(Dos Santos P, Slavutsky I. et al., 2017).

**4. Linfoma linfocítico de células pequeñas (4%):** se localiza en los ganglios linfáticos y se presenta en personas mayores de 50 años (**Fig. 23.7**).

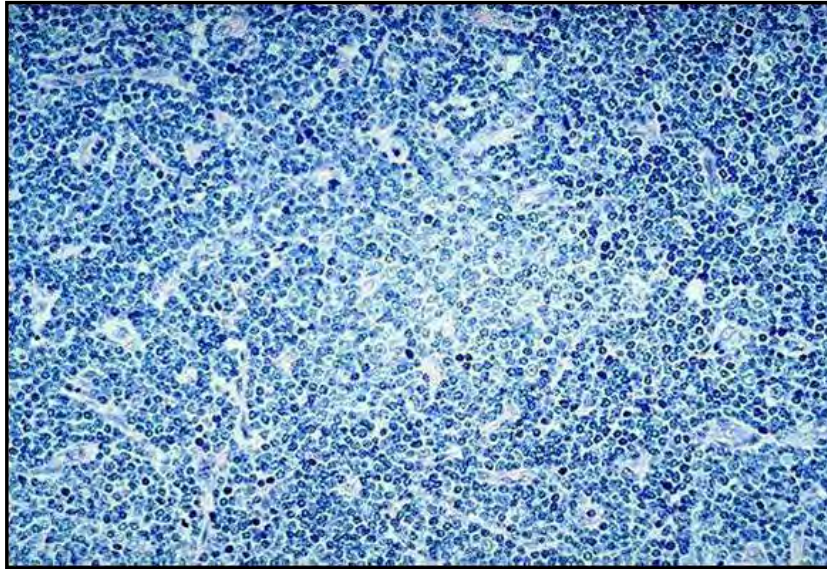


Fig. 23.7 Linfoma linfocítico de células pequeñas (conganat).

**Genética:**

**Reordenamientos de IgL.**

**Trisomía 12 (30%).**

**Anomalías del 13q (25%).**

**t/14; 19: BCL1/2/3: inhibición de apoptosis.**

**5. Leucemia linfocítica crónica (LLC) (20%):** es la forma más frecuente de leucemia en los países occidentales.

Es una enfermedad común que afecta a una de cada 20.000 personas de 50 años, y alcanza a una de cada 3.300 en personas de más de 80 años. (**fig. 24.8**).

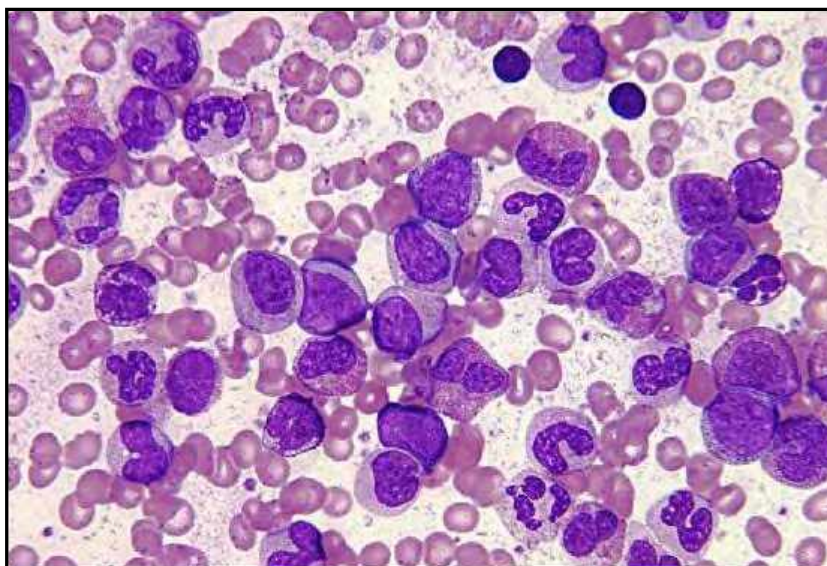


Fig. 23.8 Leucemia linfocítica crónica (espectador).

**Genética: deleciones:**

**del13q (50%)**

**del12;14**

**del11q3** (5-20%)

**del17;6q** (3-10%)

**del11q**

**del17p** (pronóstico desfavorable)

**Alteraciones del cromosoma 14**

**Reordenamiento de IgH/IgL**

Estudios recientes permitieron revelar en la LLC la presencia de 0,9 mutaciones por megabase (Mb) y una carga de 10-30 eventos no-silentes por paciente.

Se ha hecho posible la detección de **mutaciones somáticas** previamente desconocidas, entre las cuales cabe mencionar las observadas en los genes **NOTCH1**, **SF3B1**, **BIRC3** y **MYD88**, que podrían constituir nuevos marcadores moleculares en LLC.

En el **cuadro 23.4** se presentan dichas mutaciones en los diferentes momentos evolutivos de la LLC.

<b>Cuadro 23.4:</b> <b>LLC</b>	<b>NOTCH1</b>	<b>SF3B1</b>	<b>BIRC3</b>	<b>MYD88</b>
<b>Diagnóstico</b>	5-10%	5-10%	5%	3-5%
<b>Progresión</b>	13-20%	15%	25%	-
<b>Refractaria</b>	13-20%	20%	25%	-

El **cuadro 23.5** se integran los rearrreglos genómicos y las nuevas mutaciones marcando riesgo y sobrevida a los 10 años (Dos Santos P, Slavutsky I, 2017).

<b>Cuadro 23.5: Grupo</b>	<b>Riesgo</b>	<b>Sobrevida a 10 años</b>
<b>Disrupción TP53</b> <b>Disrupción BIRC3</b>	Muy alto	37,7%
<b>Mut NOTCH1</b> <b>Mut SF3B1</b> <b>Del11q22</b>	Intermedio	48,5%
<b>Cariotipo normal</b> <b>Trisomía 12</b>	Bajo	70,7%
<b>Del13q14</b>	Muy bajo	84,2%

**6. Linfoma linfoplasmocítico** (1%): neoplasia que muestra *una única célula proliferante, con características intermedias entre los linfocitos y las células plasmáticas* (linfocitos plasmocitoides) (**fig. 23.9**).

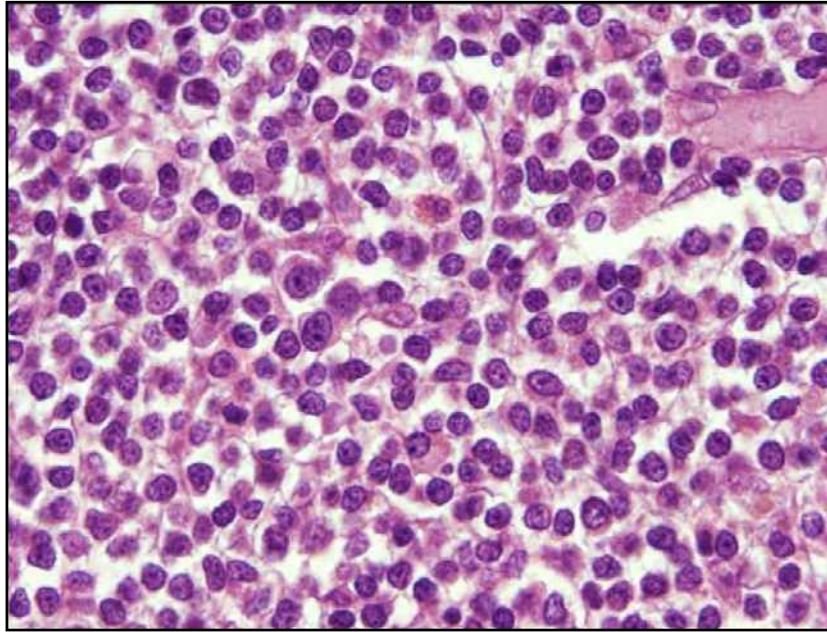


Fig. 23.9 Linfoma linfoplasmocítico (atlas de Gech).

**Genética: translocaciones:**

**t(9;14) (p13;q32). Gen: PAX5; función: gen homeobox.**

**Reordenamiento de genes en IgH/IgL.**

**MYD88L265P.**

**7. Mieloma múltiple (1%):** es una enfermedad heterogénea con subtipos definidos por diversas alteraciones genéticas y epigenéticas en las células plasmáticas clonales.

Es una gammapatía monoclonal con múltiples masas tumorales formadas por neoplasias de células plasmáticas con afectación politópica del esqueleto, ganglios y piel. Causa 1% de muertes en países occidentales. Presenta lesiones osteolíticas múltiples en cualquier hueso.

Las células de la médula ósea están reemplazadas por:

- Plasmoblastos y plasmocitos.
- Células multinucleadas.
- Células en llama.
- Células de Mott con gotas citoplasmáticas de color azul y células con inclusiones: frillas, bastoncillos cristalinos, cuerpos de Russell, equivalentes intranucleares y cuerpos de Dutcher (Fig. 23.10).



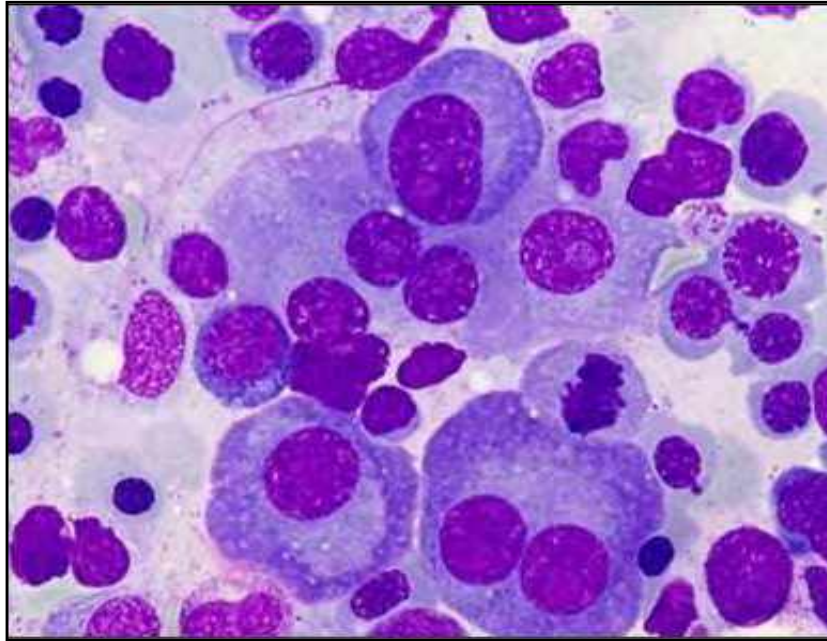


Fig. 23.10 Mieloma múltiple (efesalud).

**Genética:** las aberraciones genéticas se han utilizado como base para clasificar la enfermedad, establecer categorías de pronóstico, y como marcadores predictivos de una respuesta terapéutica.

**Mieloma de riesgo alto (25%):**

*FISH:*

**Del17p13 (p53): cromosoma 13.** Mal pronóstico.

**t(4;14) (p16; q32).**

**Gen de fusión IgH-MMSET:** sobreexpresa **FGFR3** (menor sobrevida).

**t(14;16) (q32,q23).**

**Gen:** factor de transcripción **c-maf** que estimula la progresión en el ciclo celular mediante la sobreexpresión de **ciclina D2** (menor sobrevida).

*Citogenética:*

**Del13q14:** regula el ciclo celular (corta sobrevida).

**Hipodiplodía**

**Mieloma de riesgo estándar (75%):**

**t(11;14) (q13;q32).** **Gen:** de ciclina D1

**t(6;14)**

**Hiperdiploidía:** es considerada favorable en la remisión (mayor sobrevida).

**Anormalidades del cromosoma 1** (muy frecuente).

En recientes estudios se ha correlacionado la amplificación de la región cromosómica **1q21** con la sobreexpresión del **gen CKS1B**.

El producto de este gen forma parte de un complejo sistema que regula la entrada a la fase S del ciclo celular (menor sobrevida).

En las **mutaciones Ras** hay menor sobrevida.

**8. Plasmocitoma (3%):** es una neoplasia con proliferación de células plasmáticas secretoras de inmunoglobulinas que puede tener una supervivencia prolongada (Fig. 23.11).

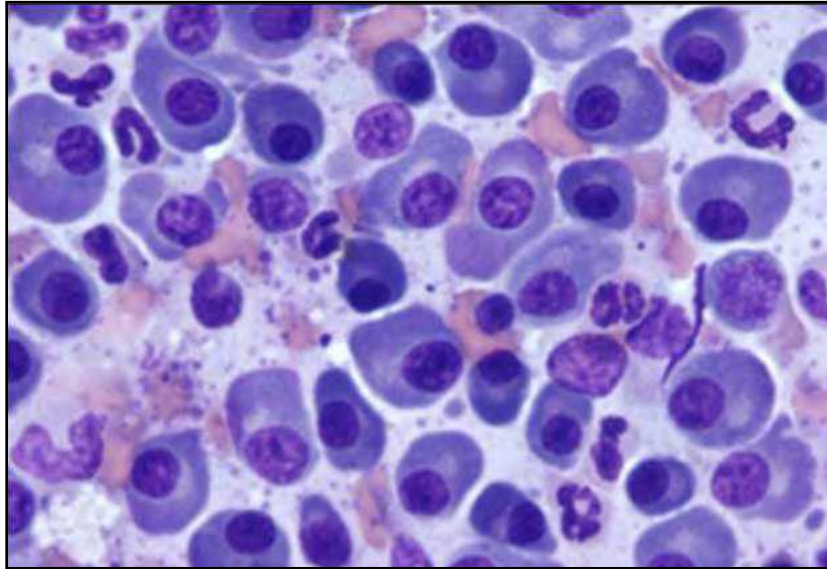


Fig. 23.11 Plasmocitoma (slideshare).

**Genética: deleciones:**

**del13q y reordenamiento de 14q**

**Translocación: (4;14) (p16,3; q32).** *Función: afecta la proliferación celular.*

**9. Linfoma de células del manto (5-10%):** neoplasia con proliferación de los linfocitos B vírgenes pre-germinales de la zona interna del manto (Fig. 23.12).

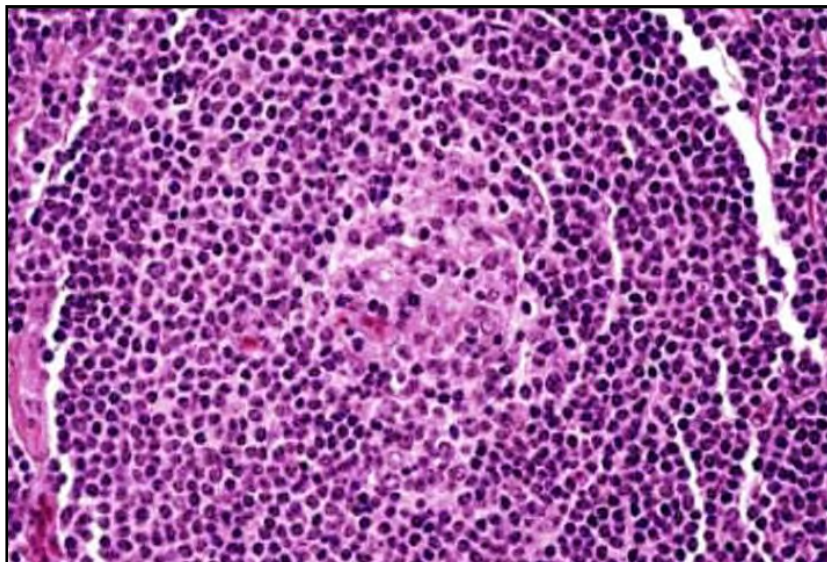


Fig. 23.12 Linfoma de células del manto (slideshare).

**Genética:** la patogénesis involucra una disrupción simultánea de los mecanismos implicados en la regulación del ciclo celular (sobreexpresión de **ciclina D1**, disminución de **p14** y **p16**) y de las vías que intervienen en la respuesta al daño del ADN, la apoptosis (mutación del gen **ATM**, **p53**) y la supervivencia (sobreexpresión de **BCL2**, **AKT**, **mTOR**, entre otros).

**Translocación:**

**t(11;14) (q13;q32): gen BCL1:** *función: regulador de las fases G<sub>1</sub>/S.*

**Sobreexpresión de PRAD1/ciclina D1** (cromosoma 11).

**Reordenamiento:** genes de **IgH** y **IgL**.

**SOX11 (factor de transcripción)** (más del 90% de los casos).

Las alteraciones cromosómicas secundarias son muy frecuentes y pueden afectar a los cromosomas 3q, 8p, 1p, 6p, 9p, 11q, 12q, 13q y 17p, entre otros. **Tetraploidía**.

**10. Linfoma folicular (LF)** (20-30%): es el segundo LNH más frecuente en occidente (20-30 % del total de los LNH). *Es una neoplasia indolente de las células B del centro germinal* (Fig. 23.13).

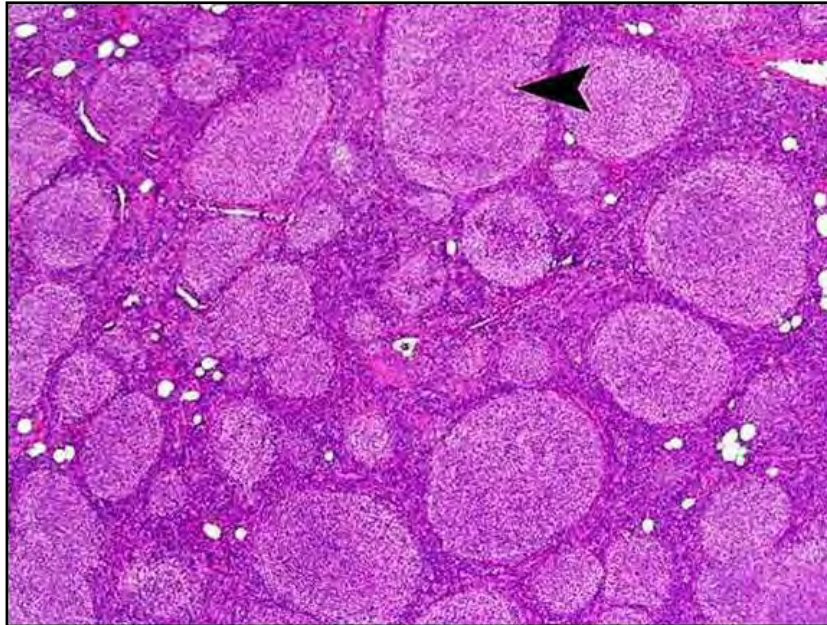


Fig. 23.13 Linfoma folicular (nextews).

**Genética:** aunque la supervivencia global de los pacientes con LF ha mejorado con la introducción de nuevas terapias, existe una heterogeneidad significativa en los resultados y una necesidad de estrategias terapéuticas diseñadas racionalmente que consideren la biología de la enfermedad. Los estudios de secuenciación de próxima generación han identificado las mutaciones del *gen modificador de la cromatina* (GMC) como un sello distintivo de LF, destacando las modificaciones epigenéticas como un objetivo terapéutico atractivo en esta enfermedad. Comprender los roles complejos de estas mutaciones será fundamental para identificar y adaptar de manera precisa las vulnerabilidades asociadas. Estudios recientes han proporcionado información sobre las consecuencias funcionales del GMC mutado con mayor frecuencia (**KMT2D**, **CREBBP** y **EZH2**) y apuntan a un papel para estos eventos al modificar los programas de diferenciación de células B normales y al impedir la salida del centro germinal. Sin embargo, la mayoría de los LF adquieren en serie múltiples mutaciones de GMC, lo que sugiere que existe un nivel de cooperación entre estos eventos que aún no se ha definido.

**Translocación:** (14;18) (q32;q21). **Gen:** **BCL-2 (cromosoma 18)**: función: *inhibidor de apoptosis*.

**Yuxtaposición del locus IgH** (cromosoma 14).

**11. Linfoma difuso de células B grandes** (30%): *proliferación difusa de células B grandes*, con genotipo y fenotipo heterogéneos. El perfil de expresión génica ha identificado subgrupos: similar a **células B activadas [ABC]**, **células tipo B de centro germinal [CBG]** y **no clasificadas**.

Se identificaron cuatro subtipos genéticos prominentes: denominados **MCD** (basados en la concurrencia de mutaciones **MYD88** y **CD79B**), **BN2** (basado en fusiones **BCL6** y mutaciones **NOTCH2**), **N1** (basado en mutaciones **NOTCH1**) y **EZB** (basado en mutaciones **EZH2** y translocaciones **BCL2**). Estas

características genotípicas permiten establecer diferentes estrategias terapéuticas. Los pacientes con el subtipo **CGB** generalmente tienen un mejor pronóstico que los pacientes con el subtipo **ABC**. Presenta células grandes anaplásicas (Fig. 23.14).

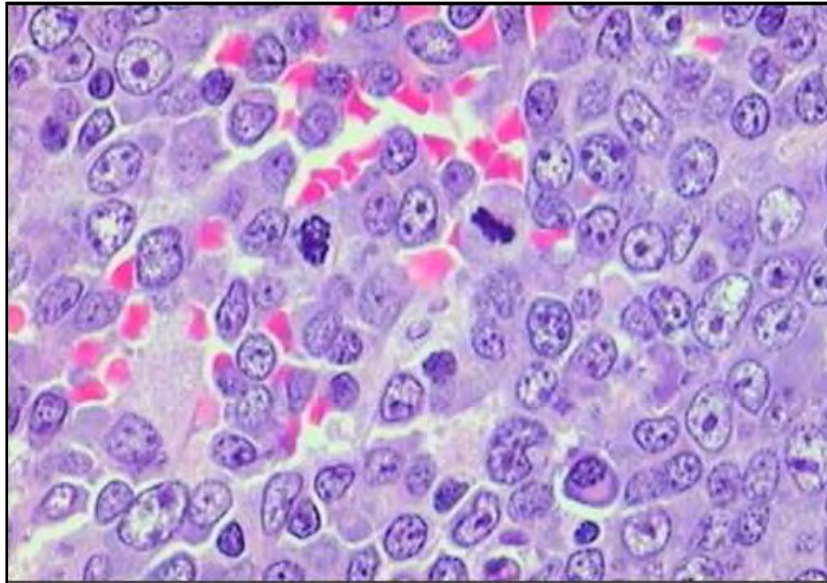


Fig. 23.14 Linfoma difuso de células B grandes (conganat).

**Genética: translocaciones(t):**

t(3;14) (q27;q32)

t(3;22) (q27;q11)

t(8;14)

t(1;14) (p22; q14)

t(14;18) (q32;q21)

t(1;2) (p22;p12)

t(2;3) (p12;q27). Gen: **BCL-6**: función: factor de transcripción.

del17p

del11q

del13q

Mutación: BCL10.

MYD88.

A20.

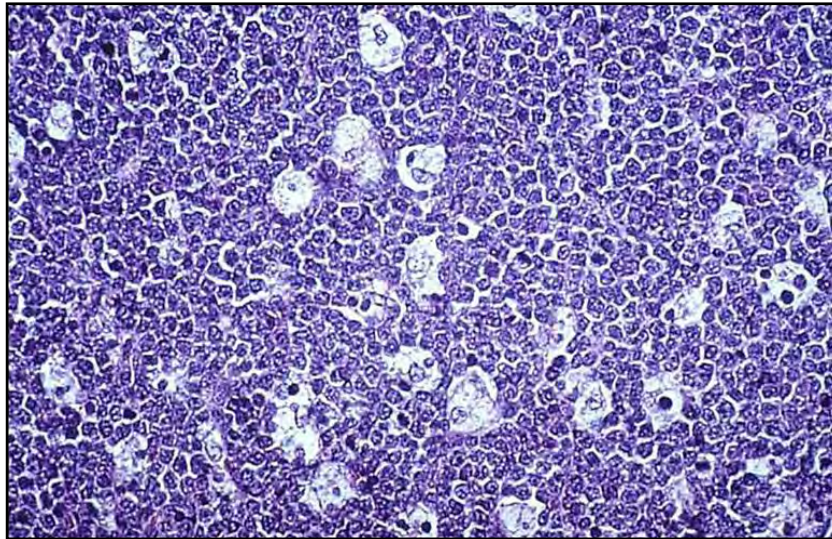
Trisomías 3, 12, 18.

**Reordenamiento de genes de IgH/IgL y receptor de células T (RCT).**

Los microARN (**miR**) son ARN reguladores cortos no codificantes que controlan la expresión génica a nivel postranscripcional y desempeñan un papel importante en el desarrollo y la progresión del cáncer, actuando como oncogenes o como supresores tumorales. La identificación de miR expresados en pacientes con neoplasias malignas hematológicas en comparación con individuos sanos ha sugerido que estas moléculas pueden servir en el diagnóstico clínico y como biomarcadores pronósticos. Se observó un patrón de expresión de miR único para cada enfermedad. En comparación con individuos sanos, **61 miR** se expresaron aberrantes en linfoma difuso de células B (LDCB) y 85 en linfoma folicular (LF); 20-30% de los miR expresados de manera aberrante se superponen entre los dos linfomas. Se detectaron 970 pares de **miR-mRNA** para LDCB y 90 para LF. En el LDCB se identificaron siete **miR** que se expresan aberrantemente (miR-15a, miR-16, miR-17, miR-106, miR-21, miR-155 y miR-34a-5p). Este patrón de expresión específico puede ser una herramienta de diagnóstico potencial.

**Variedad: Linfoma anaplásico de células grandes: t(2;5) (q23;q35): NPM/ALK**

**12. Linfoma de Burkitt (5%):** *linfoma linfoblástico* observado principalmente en niños africanos y se asocia a infección por VEB (**fig. 23.15**).



**Fig. 23.15 Linfoma de Burkitt** (atlas de Gech).

Genética: translocaciones (t):

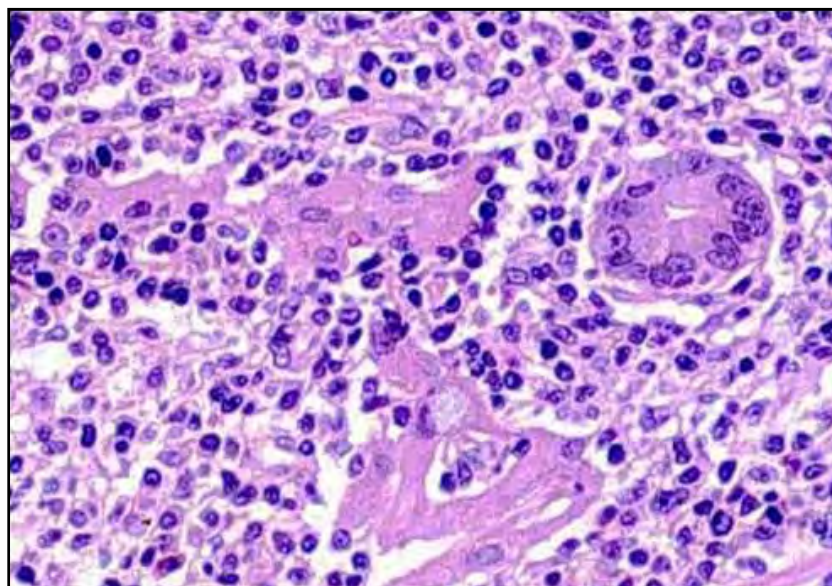
t(14;18) (q24;q32)

t(8;2) (p11;q24)

**t(8;22) (q24;q11)**

**Gen: C-MYC en el cromosoma 8.** *Función: factor de transcripción.*

**13. Linfomas de zona marginal (ganglionar, esplénico y extraganglionar) (5%):** *linfomas de células B* ubicados en los ganglios linfáticos, bazo y tejidos extraganglionares. Se originan en tejidos con procesos inflamatorios crónicos y pueden recidivar (**fig. 23.16**).



**Fig. 23.16 Linfoma MALT** (rutgers.edu).

**Genética: translocaciones MALT:**

t(11;18) (q21;q21): gen: AP12, MALT1

t(1;14); (q22;q22): gen: BCL10

t(14;18) (q32;q21): gen: MALT1

t(3;14): gen. FOXP1

*Función: regulador de apoptosis.*

**Trisomía 3.**

**Reordenamiento de IgH.**

1. *Esplénico:*

Pérdidas de 7q21-32.

**Reordenamiento de genes IgH/IgL**

t(11;14)

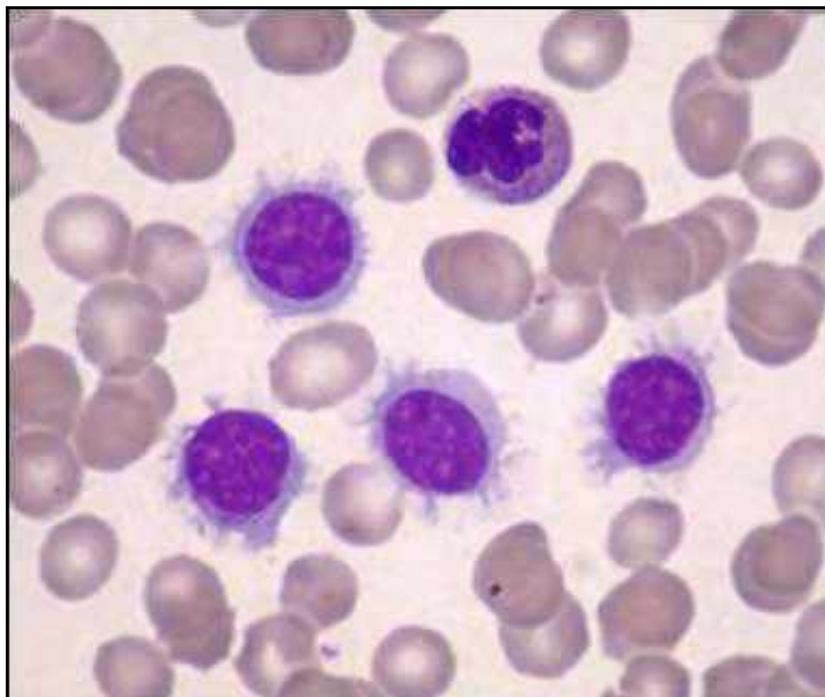
2. *Nodal:*

**Reordenamiento de genes IgH/IgL**

**Trisomía 3**

t(11;18)

**14. Tricoleucemia (2%): neoplasia de células B características (2% de las leucemias).** Afecta hombres de edad media (4:1). Las células leucémicas presentan *fiás proyecciones similares a pelos* (Fig. 23.17).



**Fig. 23.17 Tricoleucemia** (atlas de Gech)

**16. Linfoma de células T maduras: neoplasia de linfocitos T y NK maduras.**

Progresa en 6 meses a 1 año.

El linfoma extranodal de células T/NK está asociado con la infección por el VEB (Fig. 23.18).

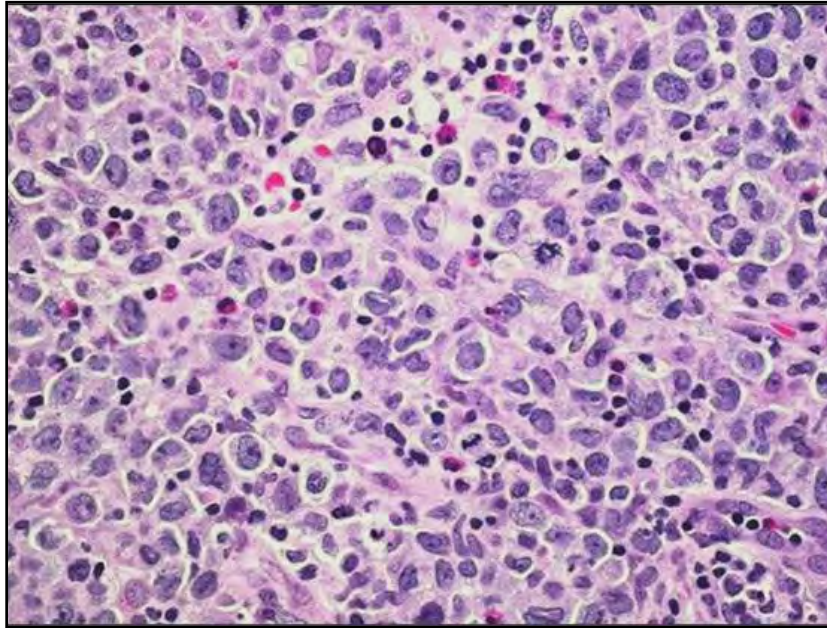


Fig. 23.18 Linfoma de células T maduras (aequum).

**Genética:** *reordenamiento clonal* de genes del receptor de células T (RCT).

17. **Leucemia de células T maduras:** presentan núcleos grandes irregulares (Fig. 23.19).

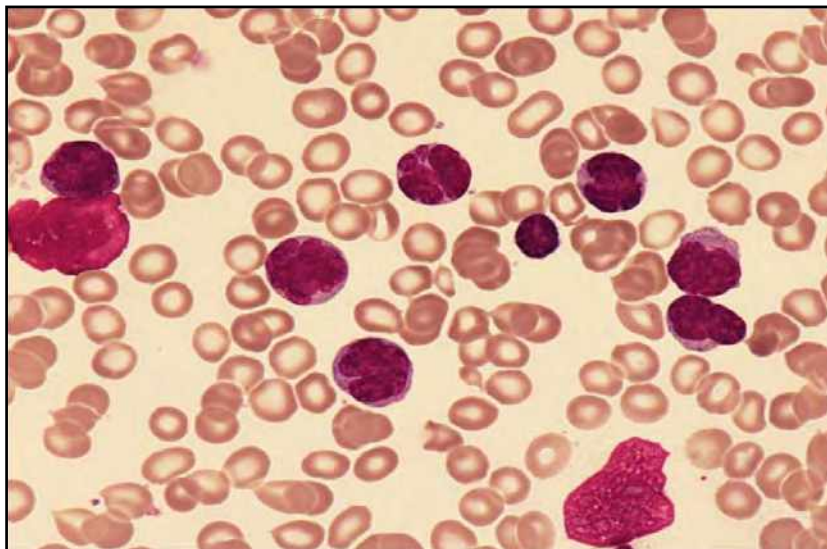


Fig. 23.19 Leucemia de células T maduras (atlas de Gech).

**Genética:** *reordenamiento de genes* del receptor de células T (RCT). Genoma del HTLV-1.

18. **Micosis fungoides:** *proliferación de células CD4+* de la piel (Fig. 23.20).

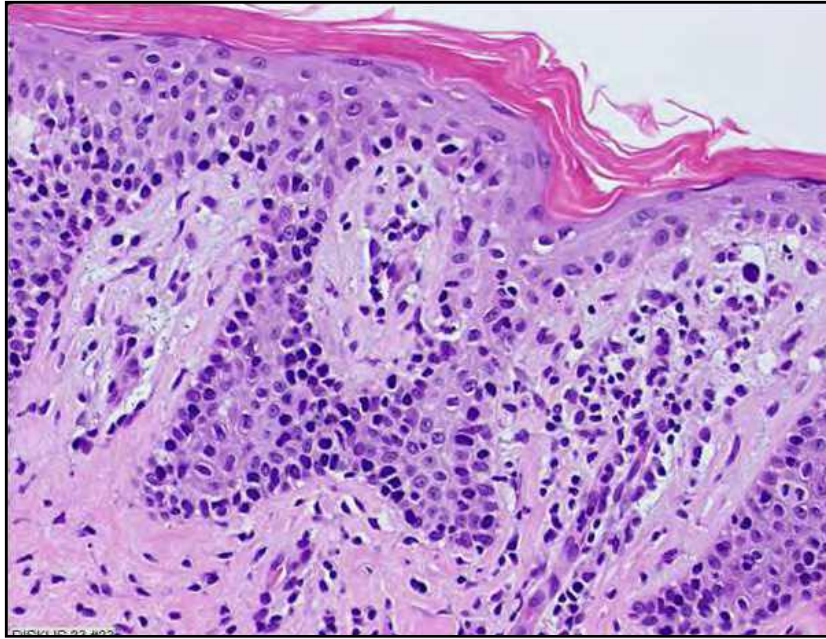


Fig. 23.20 Mucosa fungoides (Pathologyoutlines).

**Genética:** reordenamiento de genes del receptor de células T (RCT).

**19. Síndrome de Sézary:** es una variante de la mucosa fungoides que se manifiesta como una eritrodermia exfoliativa generalizada (Fig. 23.21).

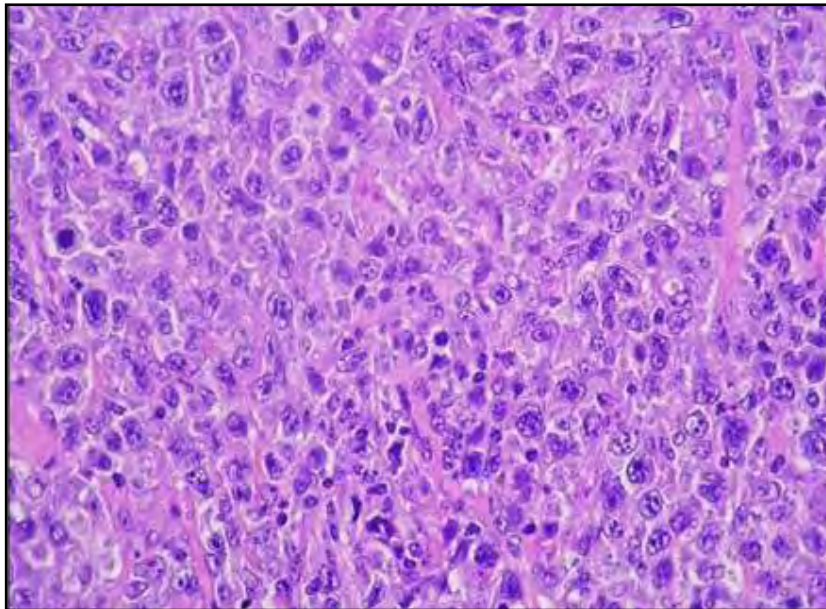


Fig. 23.21 Síndrome de Sézary (femexer).

**Genética:** Reordenamiento de genes del receptor de células T (RCT).

**20. Leucemia/linfoma linfoblástico de NK:** es un tumor hemocitopoyético raro de linfoblastos NK definido en la clasificación de la OMS 2008 en la categoría de leucemias agudas de linaje ambiguo (Fig. 23.22).



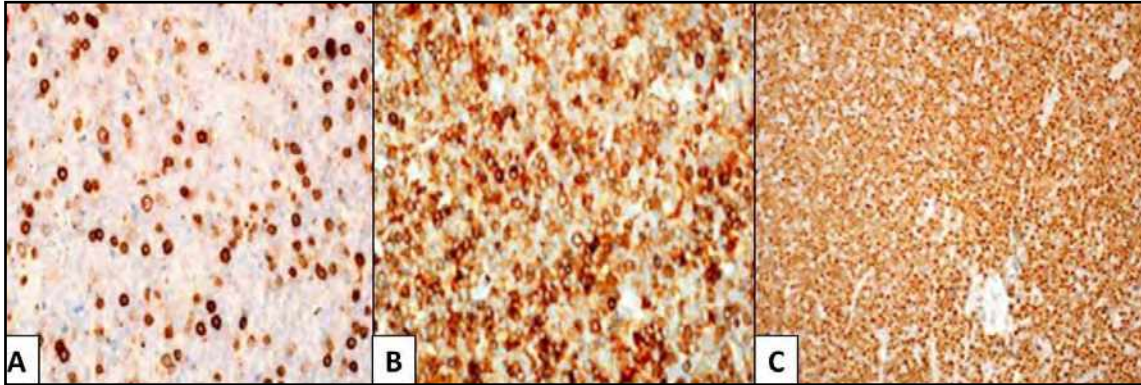


Fig. 23.22 Leucemia linfoblástica de NK A. Hay positividad para CD3 (parcial). B. CD7+. C. TdT+. Es CD20- (Sedick Q, 2017).

**Genética:** No hay reordenamiento genes TCR. Asociación con VEB.

**21. Linfoma angioinmunoblástico:** fue considerado un proceso reactivo hiperinmune atípico y se lo denominó *linfadenopatía angioinmunoblástica*, reconociéndose el alto riesgo de evolución a linfoma. Se demostró la **clonalidad T** (Fig. 23.23).

**Genética:** Alteraciones en el cromosoma X. Reordenamiento clonal de genes para TCR (75%). IgH (10%). Genoma de VEB en muchos casos.

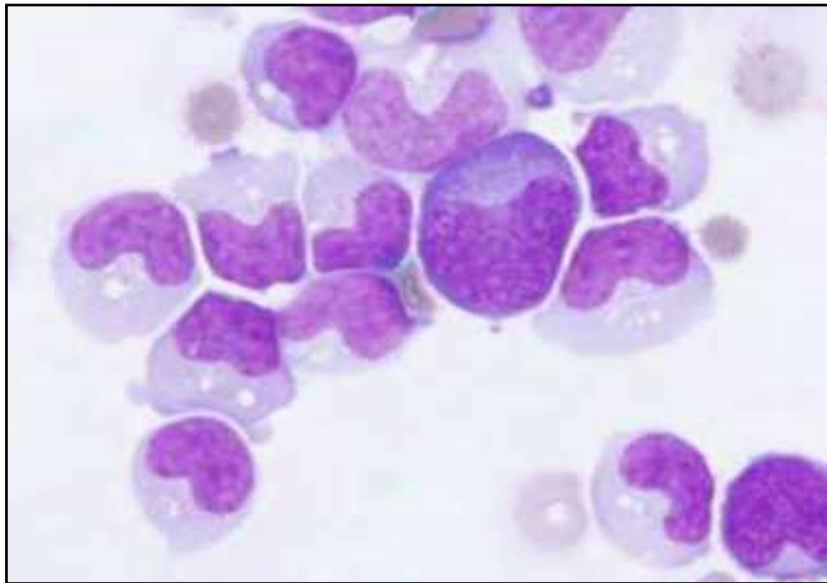


Fig. 23.23 Linfoma angioinmunoblástico (atlas de Gech).

**22. Histiocitosis maligna:** proliferación de histiocitos malignos y sus precursores. Involucra a las células terminales de la diferenciación monocítica: *histiocitos* y *células dendríticas* (Fig. 23.24). **Genética:** sin esclarecer.

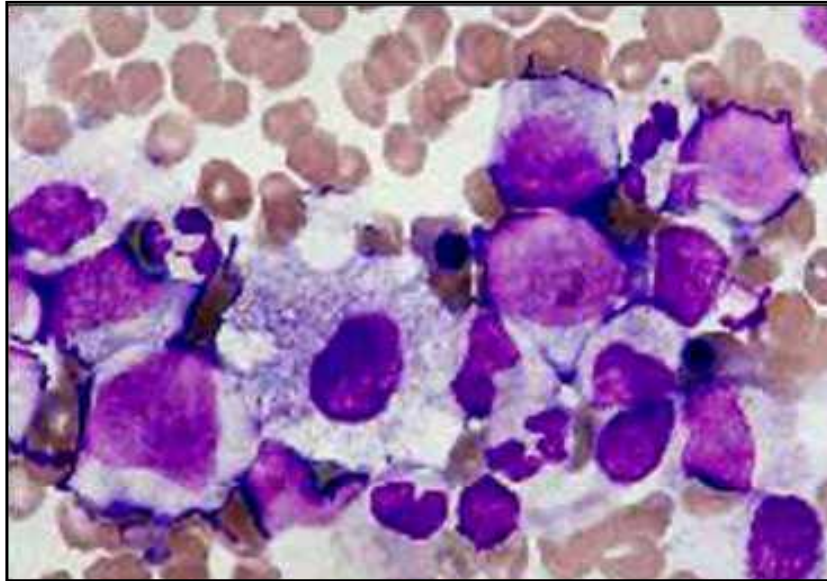


Fig. 23.24 Histiocitosis maligna (scielo.org).

**23. Sarcoma histiocítico (localizado):** proliferación de *histiocitos maduros*. Ganglios linfáticos y piel, tejidos blandos y aparato gastrointestinal (Fig. 23.25).

**Genética:** interacción de genes supresores tumorales **PTEN** y **p16 (INK4A)/p14 (ARF)**.

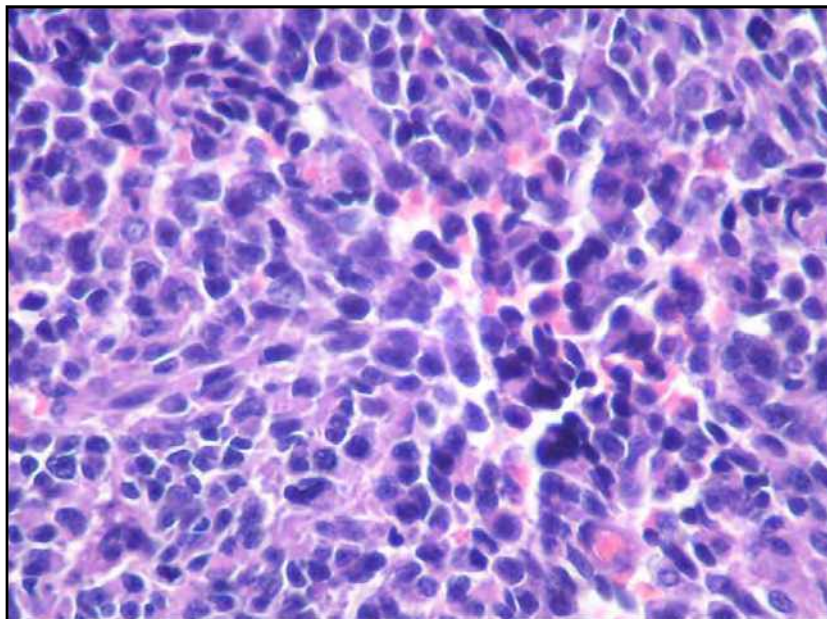


Fig. 23.25 Sarcoma histiocítico (histovegblog).

**24. Histiocitosis de células de Langerhans (CL):** células mononucleares (Fig. 23.26).

**Genética:** mutaciones: genes **BRAF**, **MAP2K1**, **RAS** y **ARAF**.

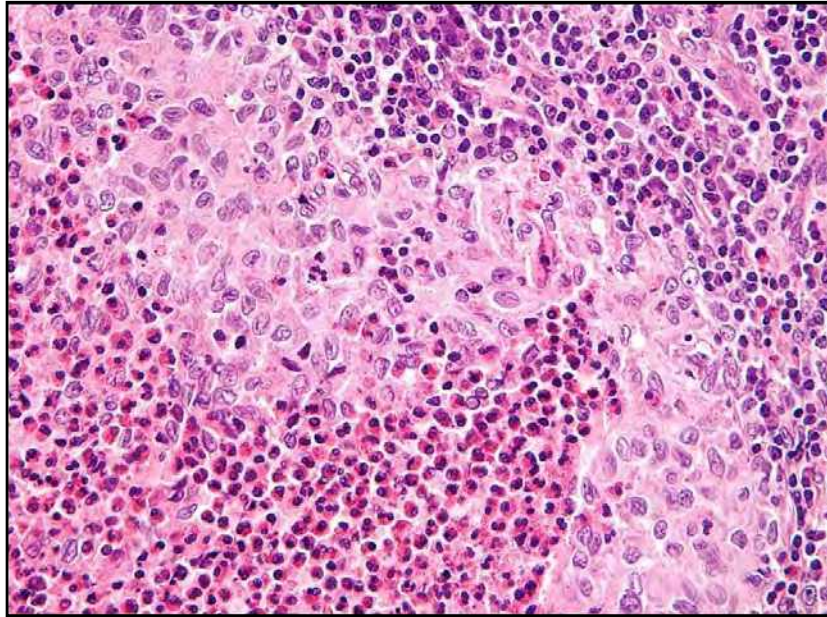


Fig. 23.26 Histiocitosis de células de Langerhans (leucocitos).

**25. Sarcoma de células de Langerhans (CL): células fusocelulares (fig. 23.27).**  
**Genética:** sin esclarecer.

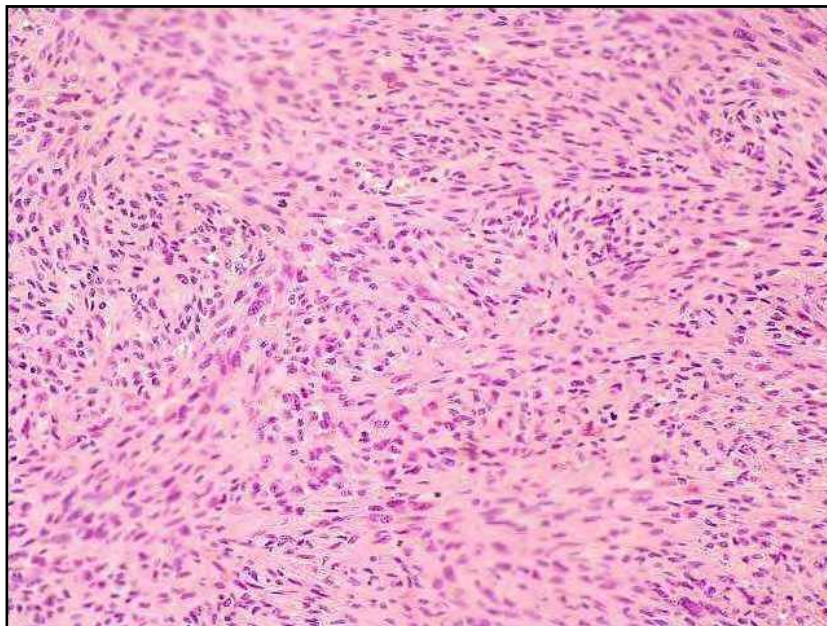


Fig. 23.27 Sarcoma de células de Langerhans (comunidad virtual de anat. patológica).

**26. Sarcoma de células dendríticas foliculares (CDF): proliferación de CDF (fig. 23.28). Genética:**  
sin esclarecer.

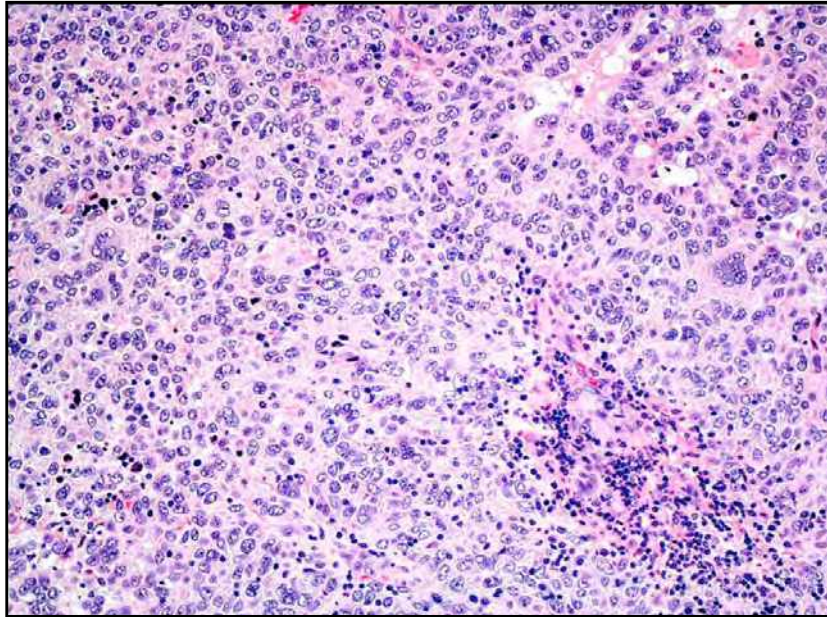


Fig. 23.28 Sarcoma de células dendríticas foliculares (Elsevier).

27. **Sarcoma de células dendríticas interdigitantes:** *células dendríticas interdigitantes* (Fig. 23.29).  
Genética: sin esclarecer.

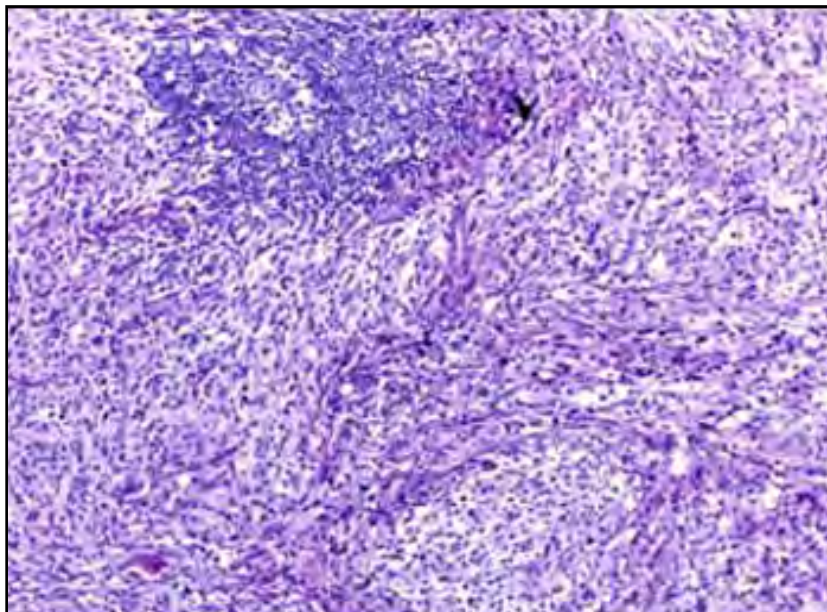


Fig. 23.29 Sarcoma de células dendríticas interdigitantes (scielo).

**Terapia génica (TG) en los linfomas:**

La **figura 23.30** presenta los pasos de una terapia génica:

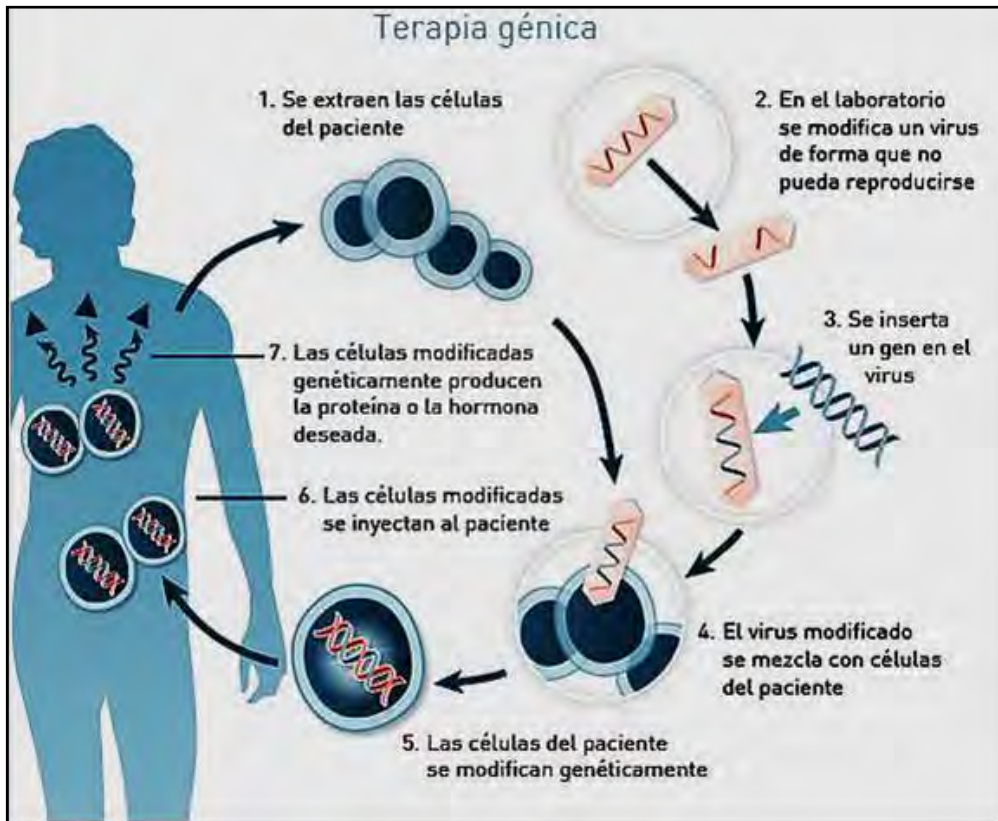


Fig. 23.30 TG (fundaciónmencia.org).

La figura 23.31 muestra la terapia génica *in vivo* y *ex vivo*:

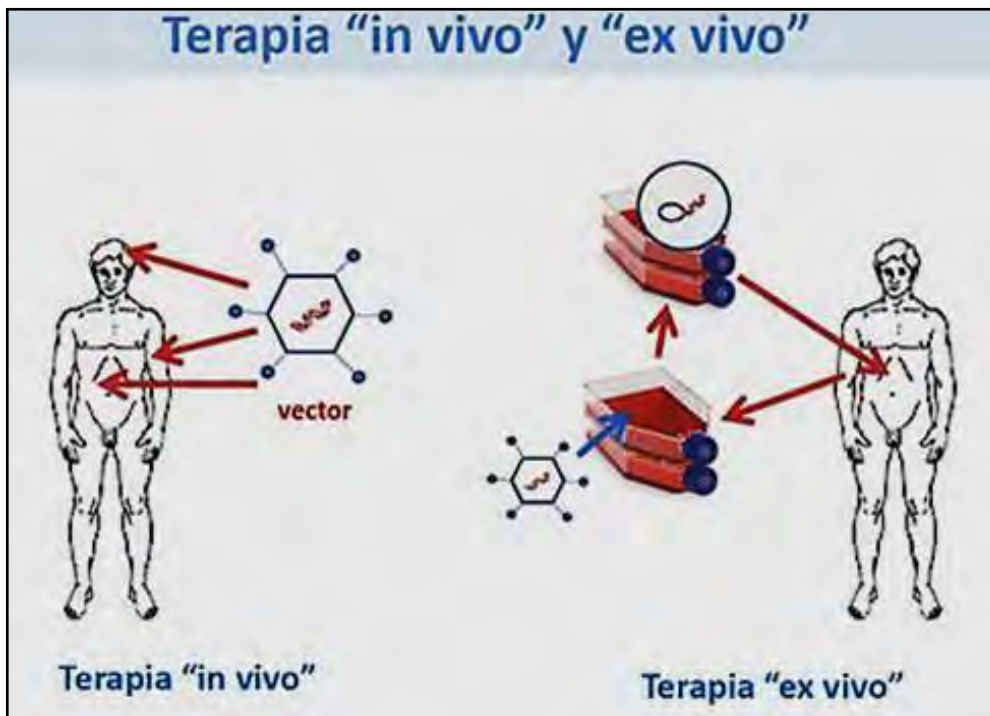


Fig. 23.31 .TG *in vivo* y *ex vivo* (Terapia genica).

1. **Cambios en ADN:** el **acicabtagene ciloleucel** ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con *linfoma no-Hodgkin de células B* que son refractarios o logran respuestas muy limitadas con la quimioterapia. Los avances logrados en la comprensión de los cambios del ADN en las células de linfoma han dado como resultado pruebas más sensibles para detectar la enfermedad.

2. Trasplantes de células madre: se estudia la eficacia de los trasplantes no mieloablativos de células madre en personas con linfoma.

3. Inmunoterapia (23.32):

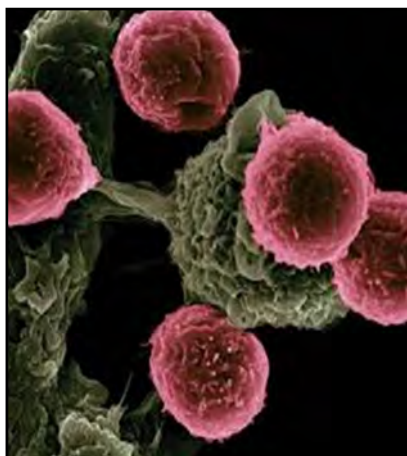


Fig. 23.32 Inmunoterapia (genotipia).

- **Anticuerpos monoclonales:** la superficie de las células de los linfomas tiene ciertas proteínas. Los anticuerpos monoclonales atacan dichas proteínas y destruyen las células del linfoma, sin causar mucho daño a los tejidos normales. Esta estrategia de tratamiento ya ha probado ser eficaz. Medicamentos: **rituximab (Rituxan)**.

- **Conjugados de anticuerpos y fármacos (ADC)** o inmunotoxinas:

**Brentuximab vedotin (Adcetris):** compuesto por un anticuerpo anti-CD30 que está adherido a un veneno celular. Se ha demostrado que ayuda a tratar a los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes (ALCL).

**Moxetumomab pasudotox:** ataca al antígeno CD22 en ciertas células de linfoma, dando lugar a una toxina conocida como PE38. Se está utilizando en estudios clínicos para tratar la tricoleucemia.

4. Terapias dirigidas: los medicamentos de terapia dirigida son distintos a los que se usan en la quimioterapia convencional, los cuales atacan a todas las células de rápido crecimiento. Los medicamentos de terapia dirigida pueden funcionar en algunos casos en los que la quimioterapia no es eficaz. Algunos medicamentos de terapia dirigida son:

- Ibrutinib (Imbruvica).
- Acalabrutinib (Calquence).
- Idelalisib (Zydelig).
- **Inhibidores de fosfatidilinositol-3 cinasa (PI3K):** duvelisib, tenalisib y buparlisib.
- **Inhibidores de BCL-2:** **venetoclax** (Venclexta).
- **Inhibidores de la quinasa Janus (JAK):** **ruxolitinib**.
- **Inhibidores de la tirosina quinasa:** **crizotinib** (para los linfomas que expresan ALK).

5. **Inhibidores de puestos de control inmunes:** las células del sistema inmune tienen sustancias que actúan como puestos de control para evitar el ataque a otras células sanas. En ocasiones, las células cancerosas se aprovechan de estos puestos de control para evitar ser atacadas por el sistema inmune. Estos medicamentos actúan mediante el bloqueo de dichos puestos de control, lo que puede estimular la respuesta inmune contra las células neoplásicas.

- **Pembrolizumab** (Keytruda).
- **Nivolumab** (Opdivo).

**6. Terapia de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR):** en este tratamiento, las células inmunitarias llamadas *células T* se extraen de la sangre del paciente y se alteran en el laboratorio para que tengan receptores específicos (CAR) en sus superficies. Estos receptores se pueden adherir a las proteínas de la superficie de las células de linfoma. En un laboratorio, se multiplican las células T y se reingresan a la sangre del paciente para que puedan buscar a las células del linfoma. Esta técnica ha mostrado resultados alentadores en estudios clínicos preliminares realizados contra algunos linfomas difíciles de tratar.

Este tratamiento resulta eficaz en: leucemia linfoblástica aguda, linfomas agresivos de células B y mieloma múltiple

**7. Vacunas contra linfomas:** contrario a las vacunas contra las infecciones, como el sarampión y las paperas, estas vacunas están diseñadas para ayudar a tratar, no a prevenir los linfomas. El objetivo es crear una reacción inmune contra las células de linfoma en los pacientes cuya enfermedad está en sus primeras etapas o en remisión.

## Referencias

- Braggio E, Albarracín Garramuño F. El uso de alteraciones genéticas en la estratificación por riesgo del mieloma múltiple. *Medicina (Bs. As.)* 73(4), 2013.
- Bogusz AM, Bagg A. Aberraciones genéticas en linfomas de células B pequeñas y leucemias: patología molecular, relevancia clínica y dianas terapéuticas. *Linfoma de Leuk* 57(9):1991-2013, 2016.
- Cuceu C et al. Inestabilidad cromosómica en el linfoma de Hodgkin: una revisión en profundidad y perspectivas. *Cancer (Basilea)* 10(4), 2018.
- Chung C. Current targeted therapies in lymphomas. *Am J Health Syst Pharm* 76(22):1825-1834, 2019.
- Dos Santos P, Slavutsky I. Novel mutations in chronic lymphocytic leukemias. *Hematología*, Volumen 21 N° Extraordinario: 397-404, XXIII Congreso Argentino de Hematología, noviembre 2017.
- Green MR. Mutaciones genéticas modificadoras de la cromatina en el linfoma folicular. *Blood* 131(6): 595-604, 2017.
- Hershkovitz-Rokah O , Geva P, Salmon-Divon M, Shpilberg O, Liberman-Aronov S. Análisis de red de microRNAs, genes y su regulación en linfomas difusos y foliculares de células B. *Oncotarget* 9 (8): 7928-7941, 2018.
- Menter T, Tzankov A. Genetic alterations of 9p24 in lymphomas and their impact for cancer (immuno-)therapy. *Virchows Arch* 474(4):497-509, 2019.
- Miao Y et al. Genetic alterations and their clinical implications in DLBCL. *Nat Rev Clin Oncol* 16(10):634-652, 2019.
- Taylor J et al. Diagnóstico y clasificación de neoplasias malignas hematológicas sobre la base de la genética. *Blood* 130(4):410-423, 2017.
- Onaindia A, Medeiros LJ, Patel KP. Utilidad clínica de biomarcadores moleculares de diagnóstico y pronóstico identificados recientemente en neoplasmas de células B maduras. *Mod Pathol* 30 (10): 1338-1366, 2017.
- Schmitz R et al. Genética y patogénesis del linfoma difuso de células B grandes. *N Engl J Med* 378 (15): 1396-1407, 2018.
- Sermer D, Brentjens R. Terapia con células T CAR: velocidad máxima por delante. *Hematol Oncol* 37 Supl 1: 95-100, 2019.

- Taylor J, Xiao W, Abdel-Wahab O. Diagnóstico y clasificación de neoplasias hematológicas sobre la base de la genética. *Blood* 130 (4): 410-423, 2017.
- Tiacci E et al. Mutaciones generalizadas de los genes de la vía JAK-STAT en el linfoma de Hodgkin clásico. *Blood*, 2018. Doi: 10.1182/blood-2017-11-814913.
- Zhang X et al. Leucemia/linfoma linfoblástico B: nuevos conocimientos sobre genética, aberraciones moleculares, subclasificación y terapia dirigida. *Oncotarget* 8(39):66728-66741, 2017.



**Epigenética** (del griego *epi*: sobre; *genética*) comprende los **factores epigenéticos**, determinados por el ambiente celular y no por la herencia, que regulan procesos que *modifican la actividad del ADN*, sin alterar la secuencia de nucleótidos. El término fue acuñado por Conrad Hal Waddington (1942) al analizar las interacciones entre genes y ambiente.

En la **figura 24.1** se señala: *célula* → *núcleo* → *cromosomas* → *ADN* → *nucleótidos* formados por una *base nitrogenada* y un *fosfato*. Existen cuatro tipos de bases nitrogenadas en el **ADN**: *adenina (A)*, *guanina (G)*, *timina (T)* y *citocina (C)*.

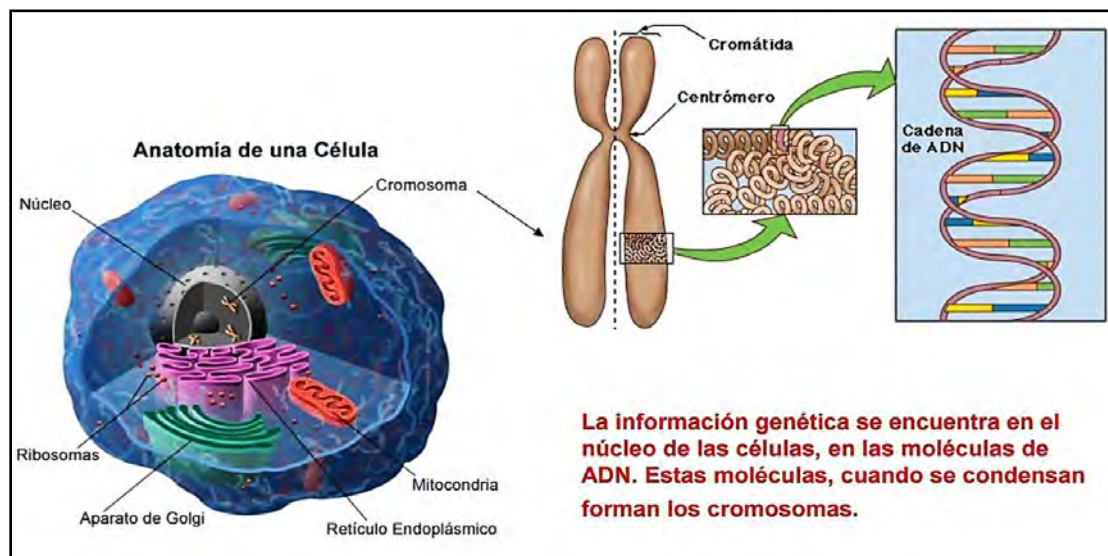


Fig. 24.1 Célula, núcleo, cromosoma, ADN (slideshare).

**Epigenoma:** está constituido por *señales químicas que regulan la actividad de los genes*. Se creía que los genes eran inamovibles pero la **figura del epigenoma**, cambia esta falsa creencia. Los genes pueden estar desregulados cambiando su *activación o inactivación*. El gen está *encendido o apagado* y esto se produce debido a los grupos químicos que se añaden al gen para activarlo o apagarlo. La epigenética es capaz de explicar que personas con el mismo ADN, como los gemelos, tengan enfermedades distintas. ¿Por qué? Porque tienen *epigenomas distintos*.

**Epigenética de la información:** *los mecanismos epigenéticos pueden integrar señales genómicas y ambientales*. La epigenética influye sobre el desarrollo, el crecimiento, el envejecimiento y las neoplasias. *No se altera la secuencia del ADN, pero cambia su expresión*.

**Metilación del ADN:** es un *proceso epigenético* que participa en la regulación de la expresión génica de dos maneras, directamente al *impedir la unión de factores de transcripción*, e indirectamente propiciando la *estructura cerrada de la cromatina*. La *metilación* se da en mayor grado en las islas con alta concentración de Citosina-Guanina (**CpG**) que forman parte de la región promotora de los genes. Para que la metilación se produzca de forma adecuada necesita de la enzima *metiltransferasa*, encargada de establecer y mantener los patrones de metilación.

La **hipermetilación** se asocia con el **silenciamiento de genes**. Una forma de controlar el grado de metilación es por medio de efectos ambientales. En los mamíferos se ha visto que la metionina, la colina, el ácido fólico y las piridoxinas provenientes de la dieta, tienen como función el agregado de grupos metilos. Si hay **hipermetilación** en los genes reguladores del ciclo celular que reparan el ADN, se produce una mayor frecuencia de tumores. Si hay **hipometilación** también se presentan enfermedades. Además, estudios recientes han demostrado que la metilación es un mecanismo de defensa contra virus y parásitos que pueden dañar el ADN.

La *metilación del ADN es un marcador epigenético del silenciamiento de genes* que puede ser usada como un marcador diagnóstico y pronóstico de cáncer. Se considera que la metilación es un *proceso unidireccional*. Cuando una secuencia **CpG** adquiere metilación, *esta modificación se hace estable y es heredada como un patrón de metilación clonal*. Por otra parte, la *pérdida de metilación genómica o hipometilación*, se asocia frecuentemente con el proceso neoplásico y es proporcional a la severidad de la enfermedad. Los genomas de las células preneoplásicas, cancerosas y envejecidas comparten cambios importantes en los niveles de metilación.

1. La **hipometilación** de la heterocromatina conduce a una inestabilidad genómica que *incrementa los eventos de recombinación mitótica*. La *hipometilación se relaciona con la sobreexpresión de ciertas proteínas en los procesos de invasión y metástasis*.

2. La **hipermetilación** se produce en genes individuales y en las islas **CpG** de los genes constitutivos y en los genes supresores tumorales. La *hipermetilación está involucrada con el silenciamiento de genes*.

El éxito de la mayoría de los métodos depende de la *transformación química de las citosinas no metiladas a uracilos*, por el tratamiento con bisulfito de sodio, que no afecta las 5-metilcitosinas, y marca el estado metilado o no metilado de los dinucleótidos **CpG**. La tecnología basada en el *análisis del ADN metilado* es considerada una poderosa herramienta para el diagnóstico, terapia y pronóstico de enfermedad.

La **cromatina** está conformada por una unidad básica: el **nucleosoma** (Fig. 24.2), conformado por histonas (H2A, H2B, H3 y H4) unidas a proteínas no histónicas. El ADN se enrolla en el nucleosoma.

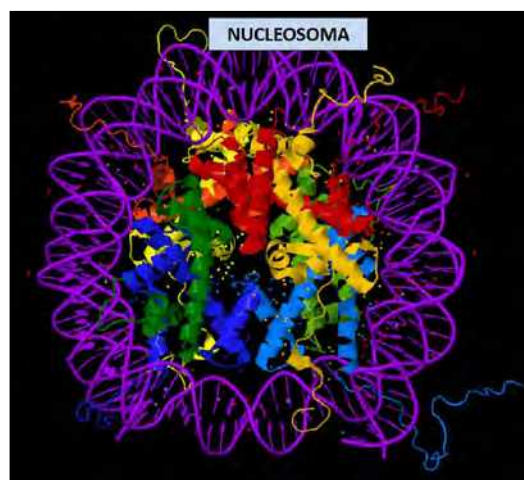


Fig. 24.2 Nucleosoma (es.org).

**Impronta genética:** se manifiesta sólo en organismos superiores. Cuando hablamos de *“imprinting”*, nos referimos a genes que pueden modificar su funcionamiento sin necesidad de un cambio en la se-

cuencia del ADN. Este cambio es la forma de manifestarse que tienen los genes “*imprintados*”, por lo general ligada a su origen parental. Un gen imprintado se manifiesta de una manera cuando su origen es *paterno* y de otra cuando proviene del gameto *materno*.

**Modificación de las histonas:** al analizar el origen de cada proceso se encuentra que están involucrados los genes y los cambios genéticos, por ej.: mutaciones. Se han podido discernir **mecanismos epigenéticos** en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos que incluyen patologías cardiovasculares, neurológicas, neoplásicas, reproductivas e inmunes. Las histonas sufren procesos de *metilación*, *acetilación*, *fosforilación*, *deaminación*, *isomerización* y *ubiquitinización*. El **código epigenético** está constituido por un sistema de moléculas unidas al ADN o a las histonas. La **figura 24.3** muestra las **histonas octaméricas**.

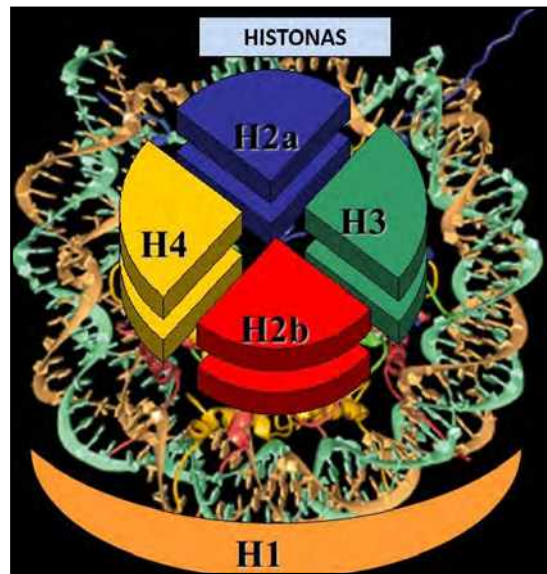


Fig. 24.3 Histonas (slideplayer.es).

Las **histonas** son proteínas que rodean al ADN y gobiernan la expresión de los genes, pues sus colas proteicas catalizan una gran variedad de adiciones químicas, como los grupos metilos que determinan si el gen ha de ser silenciado o expresado (Fig. 24.4).

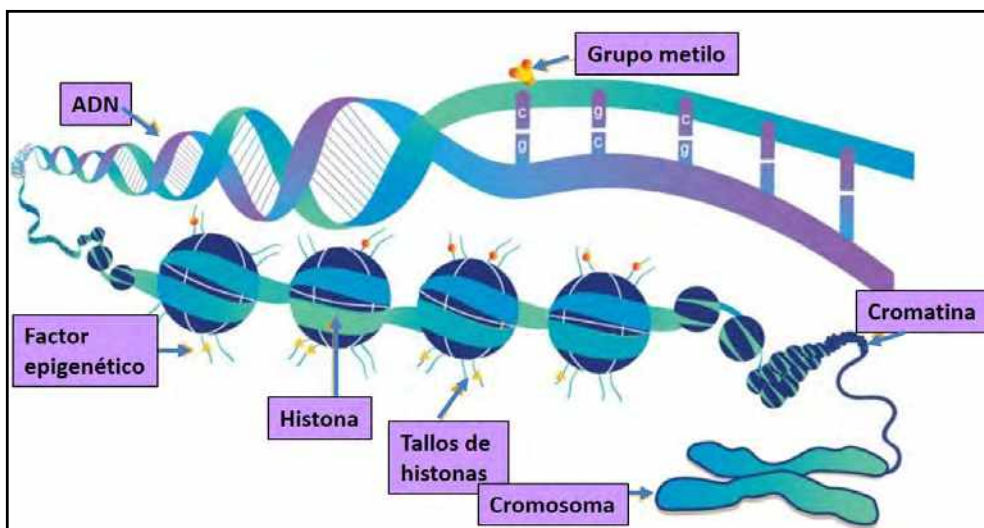


Fig. 24.4 Histonas (fasgo.org).

La información almacenada en el genoma sufre mutaciones y los factores epigenéticos provocan nuevas alteraciones reversibles (Fig. 24.x).

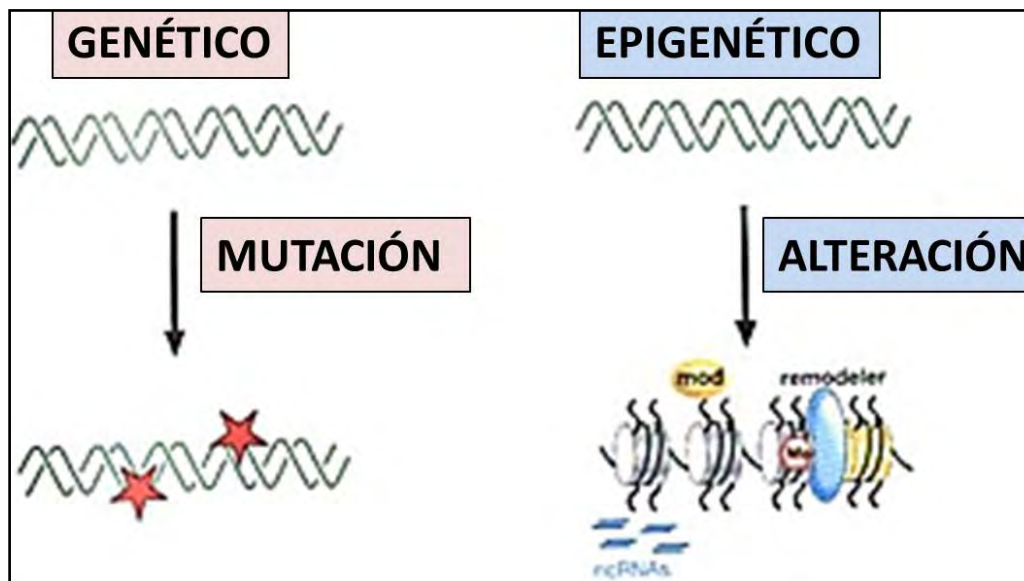


Fig. 24.5 Genética y epigenética(CONICET).

**Epigenética y cáncer:** el cáncer es una enfermedad compleja con alteraciones de tipo genético y epigenético. La primera alteración epigenética fue descrita en cáncer a mediados de los 80; momento en el que se descubre el primer **oncogén**. Hubo un retraso respecto al mundo de la genética porque no existían las herramientas metodológicas para estudiar el epigenoma. En 1996 encontramos comunicaciones acerca de los primeros genes inactivados de forma epigenética en cáncer. Los **cánceres hereditarios** sólo son un **10%** y un **90% son tumores esporádicos**. Está claro que en la formación de tumores esporádicos hay una contribución epigenética muy importante. Sabemos que hay genes protectores del cáncer que no actúan porque *están alterados de forma epigenética*.

**Metilación del ADN en el cáncer:** la *metilación aberrante del ADN* está asociada con el *silenciamiento génico no programado*. Los genes que tienen niveles muy altos de 5-metilcitosina en su región promotora son silenciados. Este proceso es esencial en el desarrollo embrionario, y en las células somáticas, los patrones de metilación del ADN son transmitidos a las células hijas con gran fidelidad. Los patrones aberrantes de metilación del ADN explican un gran número de enfermedades del ser humano. La **hipermetilación** es una de las mayores modificaciones epigenéticas responsable de reprimir la transcripción de los genes supresores de tumores con inactivación del gen. La **hipometilación** también ha sido implicada en el desarrollo y progresión del cáncer a través de diferentes mecanismos. Otra forma de la *regulación génica* se hace por medio de los *ARN de interferencia (iARN)*, que no codifican para una proteína específica, pero sus secuencias son complementarias al ADN o ARN codificante e impiden su traducción. Es una forma de regulación negativa de la expresión a nivel postranscripcional. Los **iARN** se unen a secuencias complementarias y evitan que se haga la traducción a proteínas. La regulación génica se observó en: regulación de tumores, envejecimiento, estrés por metilación en genes neurales y anomalías del desarrollo fetal.

En la Fig. 24.6 se observa la **acetilación/metilación del ADN en células normales y neoplásicas**.

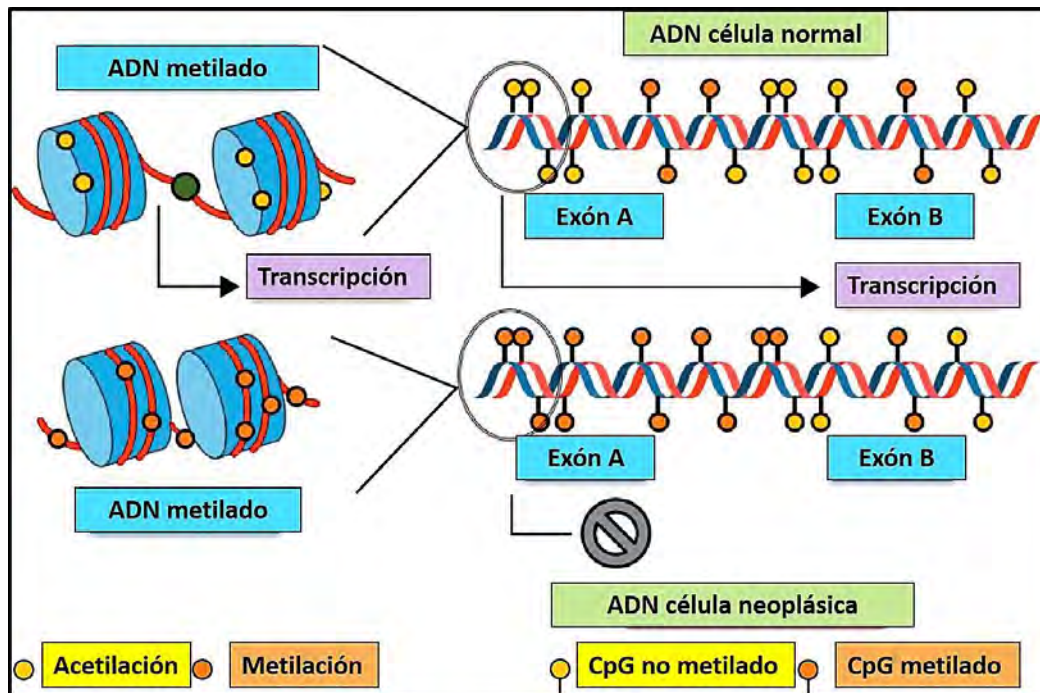


Fig. 24.6 Acetilación y metilación del ADN en células normales y neoplásicas (elsevier.es).

**Biomarcadores epigenéticos:** hacen referencia a cualquier tipo de variación que ocurra en el material genético y es posible su detección en el organismo portador de dicho cambio. Se han desarrollado marcadores encargados de ubicar moléculas que se relacionen con un estado particular de activación o inactivación de un gen. Por ejemplo, la detección de una alta cantidad de moléculas de metilo, indica un estado de inactivación del gen. Para la detección del cáncer, uno de los marcadores que se usa con mayor frecuencia es el promotor de los genes involucrados en la inhibición de quinasas, dependientes de las ciclinas p15, p16 y RASSF1A. Se toman muestras de sangre del paciente en el que se pueden detectar secuencias metiladas de los genes mencionados. Un factor clave en este campo es la heredabilidad de la marcación epigenética de una generación a otra, lo que permite aumentar el éxito de las terapias génicas. Si los cambios estructurales de la cromatina pueden ser determinados en gran medida por los factores ambientales y esto puede ser heredable, serían importantes en la expresión adaptativa según el ambiente. Esto ha llevado a considerar no sólo la expresión de los genes, sino también la manera en que dicha expresión puede ser modificada por factores ambientales. La regulación epigenética se hace por medio de cambios estructurales, como es la adición de metilos, que pueden alterar los lugares de acción de enzimas, dando variaciones cromosómicas o transformaciones celulares por pérdidas en el mecanismo de control del crecimiento o por activación de la apoptosis. Todo esto puede resultar en cambios en el fenotipo y aumentar la posibilidad de enfermedades.

**Epigenética, cáncer y vía de señalización NOTCH:** la epigenética del cáncer está proporcionando nuevas perspectivas. Hay ejemplos de modificaciones epigenéticas en células cancerígenas: la metilación del ADN es responsable del silenciamiento génico asociado con la impronta paterna, represión génica heterocromática e inactivación del cromosoma X. Las células neoplásicas contienen patrones de metilación de ADN modificados, es decir, están mucho menos metiladas que las células normales. Los promotores de genes en células neoplásicas están hipermetilados. Se cree que estas modificaciones hacen disminuir la represión de la transcripción sobre la mayoría de genes que estarían silenciados en las células normales. Estos patrones de metilación se usan hoy en día para el diagnóstico de tumores. Además, las células cancerosas presentan modificaciones en las histonas. La ruta de señalización NOTCH está involucrada tanto en el desarrollo como en la renovación de tejidos, por lo que jugaría un papel ideal en la proliferación del cáncer. NOTCH es importante en la determinación de destinos celulares, proliferación, apoptosis, di-

*ferenciación, migración y desarrollo celular.* Se determinó que los receptores **NOTCH** en los mamíferos y los **ligandos**  $\delta$  están involucrados en la formación de tumores. Una activación aberrante del receptor **NOTCH1** está relacionada con el 50% de los tipos de *leucemia linfoblástica aguda* de células T. *Si se inactiva la vía de transducción NOTCH se incrementa la formación de tumores.* Los silenciamientos epigenéticos aumentan la formación de tumores, y esto podría plantear *terapias epigenéticas para combatirlos.* *Se ha documentado que las enzimas ADN-metiltransferasa e histonadesacetilasa son muy efectivas en el diagnóstico del cáncer, y podrían ayudar a la supresión de tumores cancerígenos.*

**Epigenética y reloj circadiano (Fig. 24.7):** los **ritmos circadianos** son ritmos biológicos con una duración cercana a las **24 horas** que regulan nuestra actividad metabólica, hormonal y conductual diaria, respondiendo a la luz/oscuridad del ambiente. Se establecen por la actividad transcripcional intrínseca de un grupo de genes denominado **genes reloj**, que se expresan rítmicamente en los tejidos. Estudios recientes sugieren que las alteraciones del ritmo circadiano representan un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer en humanos. De manera interesante se encontró que ratones mutantes del gen reloj **Per2** desarrollan tumores. Se han analizado biopsias de diversos tipos de cáncer en humanos, demostrando que la expresión de los genes **Per1**, **Per2** o **Per3** está reducida respecto al tejido normal.



Fig. 24.7 Reloj circadiano (24 hs) (elheraldo.co).

**Ritmo circadiano de la proteína PER:** se han realizado estudios de la regulación transcripcional del gen **BMAL1**, un componente crítico del reloj circadiano de los mamíferos, incluida la metilación del ADN. Se detectó que las **islas CpG** en la **BMAL1** y los promotores **PER2** estaban hiper e hipometilados, respectivamente, y que el **5-aza-2 desoxicitidina (aza-dC)** no sólo aumentó la expresión génica de **PER2**, sino que el **PER2** osciló dentro de las 24 hs. Es decir, dicha hipermetilación de **islas CpG** en el promotor **BMAL1** restringió la expresión de **PER2** que fue recuperada por **aza-dC** en 1 día. El **RPIB9** promotor de células RPMI8402, que es un punto de acceso de metilación en la leucemia linfoblástica, también estuvo hipermetilado y **aza-dC** recuperó la expresión de **RPIB9** en 3 días. *Se sugiere que la recuperación de la expresión génica inducida por aza-dC a partir de la metilación del ADN depende de un gen y que el sistema circadiano presenta una respuesta rápida a la desmetilación (Fig. 24.8).*

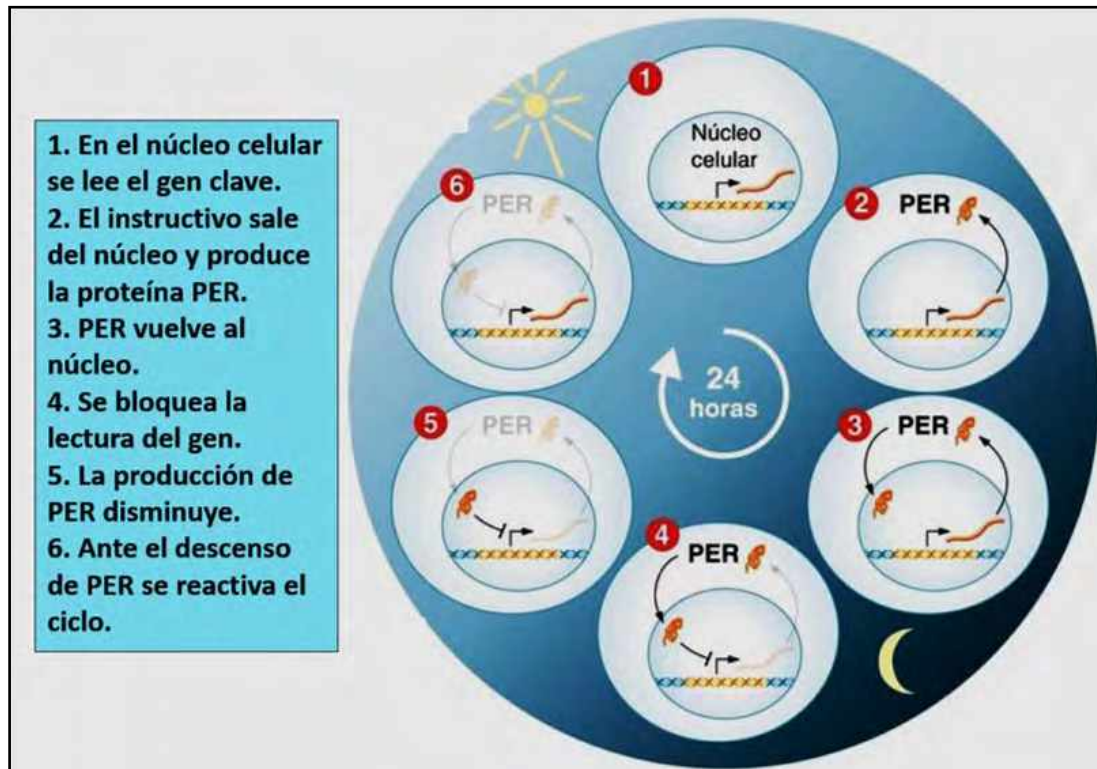


Fig. 24.8 Reloj circadiano (24 hs) de PER (tekcrispy.com).

**Ritmo circadiano de las proteínas PER-CRY:** en los mamíferos los genes *Per* actúan en conjunto con los genes *Cry*, que codifican para los *criptocromos*, un grupo de proteínas sensibles a la luz azul. En la actualidad conocemos varios genes *Per* y varios genes *Cry*. El dímero formado por **CLOCK** y **BMAL1**, actúa como factor de transcripción de dos de los genes *Per* y tres de los genes *Cry*. Una vez sintetizado su **mARN** se transloca al citoplasma donde se producen las proteínas **PER** y **CRY**. Con el paso de las horas, la cantidad de **PER** y **CRY** citoplasmática aumenta y cuando es suficientemente alta, dichas proteínas se translocan al núcleo, donde se unen a **CLOCK** y **BMAL1**, dando lugar a la disociación de la región promotora de *Per* y *Cry*, “apagando” la expresión de **PER** y **CRY**. Una vez que **CLOCK** y **BMAL1** son disociados del ADN, se degradan en el proteosoma. La producción de dichas proteínas inhibe su propia síntesis, lo que se conoce como **retroalimentación negativa**. Los niveles de **PER/CRY** y **BMAL1/CLOCK** **oscilan en fases opuestas** y están sincronizadas con la luz. **JARID1** actúa aumentando la transcripción de **CLOCK-BMAL1**. El tiempo estimado para las diferentes fases de alta y baja expresión de **PER** y **CRY** y las oscilaciones de activación de **CLOCK** y **BMAL1** en fases opuestas se hace en 24 horas. Las células de nuestro organismo usan los niveles de estas proteínas como indicadores del momento del día en que se encuentran y así deciden si es momento de dormir o de estar despierto. Los niveles de **PER** van aumentando durante el día, llegando a su pico máximo por la tarde, lo que provoca, de alguna manera aún desconocida, su efecto sobre **CLOCK** y **BMAL1** en el núcleo, *reduciendo la expresión de PER durante la noche*. Los genes *Per* están siendo transcritos activamente porque los factores **CLOCK** y **BMAL1** están ejerciendo su función correctamente, ya que han sido “despertados” por **JARID1** (§ 24.9).

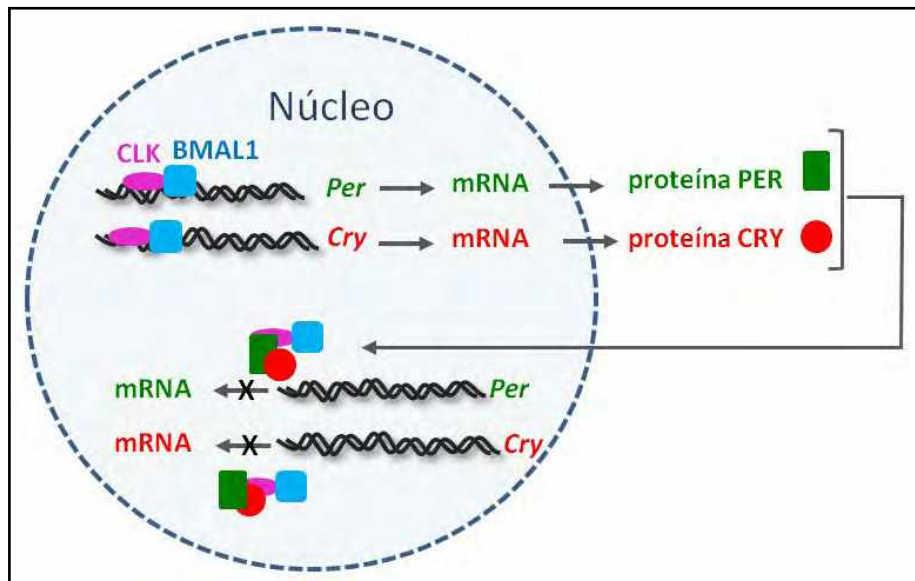


Fig. 24.9 Ritmo circadiano de las proteínas PER y CRY (webs.ucm.es).

#### EPIGENÉTICA DE LAS LINFOPATÍAS: LEUCEMIAS Y LINFOMAS:

**Silenciamiento miR-125b y el desarrollo normal de células B:** la desregulación de varios **microARN (miR)** puede inflir en los puntos críticos de desarrollo durante la hematopoyesis, que fialmente conducen al desarrollo de enfermedades autoinmunes o neoplásicas. Se ha documentado que el **miR-125b** se expresa en progenitores multipotentes de médula ósea y células mieloides, pero se cierra en el linaje de células B. La expresión mal regulada de **miR-125b** difulta la salida de células B inmaduras de la médula ósea a la sangre periférica. Dicha alteración parece estar mediada principalmente por la expresión inhibida del receptor 1 de esfingosina-1-fosfato (**S1PR1**). *El silenciamiento fiológico de miR-125b es necesario para el desarrollo normal de las células B y también actúa como un mecanismo de supresión del cáncer.*

**Epigenética, una esperanza en el tratamiento de linfomas:** las alteraciones epigenéticas se encuentran entre los biomarcadores que pueden llegar a tener un mayor impacto clínico en el campo de la oncohematología. Se han documentado ensayos clínicos en fase I con inhibidores de **BET** y **EZH2**. Ya hay estudios que avanzan hacia el futuro, mostrando actividad en el linfoma difuso de células B, con este tipo de inhibidores, como los ensayos con *birabresib*.

**Linfomas infantiles y de adolescentes (LH y LNH):** se documentó la *expresión y estado de metilación* de 7 genes con propiedades supresoras en linfomas de niños y adolescentes. Se halló que los genes **SPI1**, **PRDX2**, **DLEC1**, **KLF4** y **DAPK1** se expresan significativamente menos en los pacientes respecto al grupo control. Sin embargo, la expresión de los genes **CDKNA2** y **FOXO1** en los grupos de pacientes y control, no fue estadísticamente diferente. Las *relaciones de metilación* de todos los genes con exclusión de **CDKN2A** y **FOXO1** fueron significativamente mayores en los grupos de LH y LNH respecto a controles. Se ha demostrado que los genes **SPI1**, **PRDX2**, **DLEC1**, **KLF4** y **DAPK1** fueron silenciados mediante **hipermetilación** en los tejidos neoplásicos. *Los genes silenciados epigenéticamente pueden ser biomarcadores u objetivos terapéuticos en la infancia y la adolescencia.*

**Leucemia/linfoma y la vía de señalización JAK/STAT:** la *vía de Janus quinasa (JAK)/transductor de señal y activador de la transcripción (STAT)* es fundamental para la señalización de receptores de diversas citoquinas y factores de crecimiento. Estos receptores transmiten *señales de antiapoptosis, proliferación y diferenciación* que son críticas para la hematopoyesis y la respuesta inmune (**fig. 24.10**).



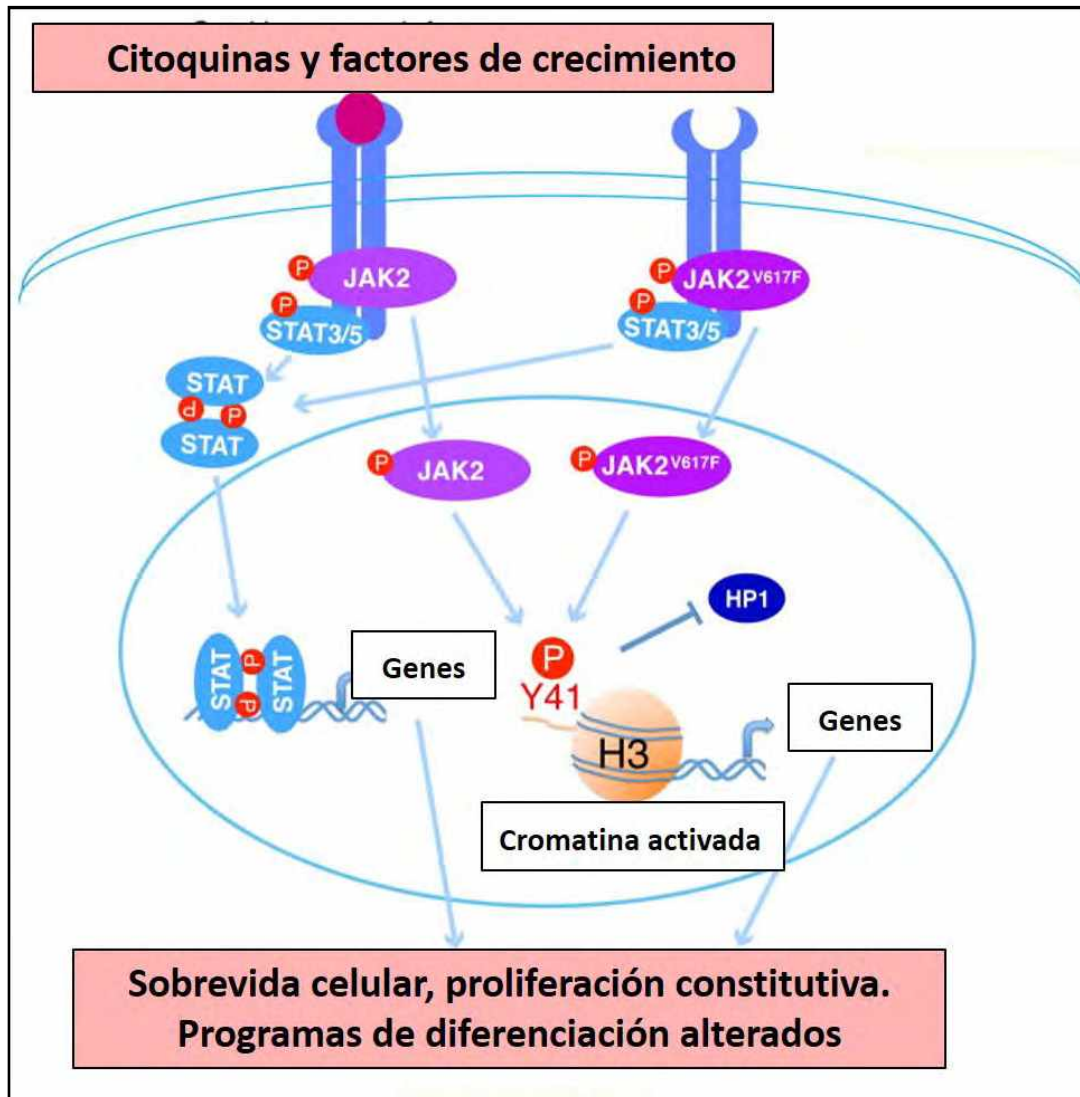


Fig. 24.10 Vía de señalización JAK-STAT (Drennan AC et al.).

En el linfoma de células B del mediastino primario (PMBL) y el linfoma de Hodgkin (LH), la señalización autocrina de **IL-13** y la amplificación del cromosoma **9p24** dan como resultado la activación constitutiva de **JAK2**. Además de la fosforilación de **STAT6**, **JAK2** también puede fosforilar la **tirosina 41** de la histona **H3 (H3Y41)** y esto conduce a la transcripción de genes eucromáticos. Los genes diana de **JAK2** que se inducen para la expresión a través de este mecanismo no canónico incluyen los otros genes de amplión **9p24 JMJD2C, PD-L1 y PD-L2**, y muchos genes oncogénicos tales como **MYC**. Por lo tanto, la expresión persistente de estos genes *promueve la supervivencia y proliferación de células cancerígenas o elude la inmunidad tumoral*. En el linfoma difuso de células B grandes de tipo B activado (**ABC-DLBCL**), **JAK1** se activa por la producción autocrina de **IL-6** y/o **IL-10**, que resulta de las mutaciones de **MYD88** y otros mecanismos de activación de **NF-κB**. Activado **JAK1** regula la expresión génica a través de la vía canónica **STAT3** y el mecanismo no canónico modifica la cromatina para promover la supervivencia y proliferación celular (figs. 24.11 A-B).

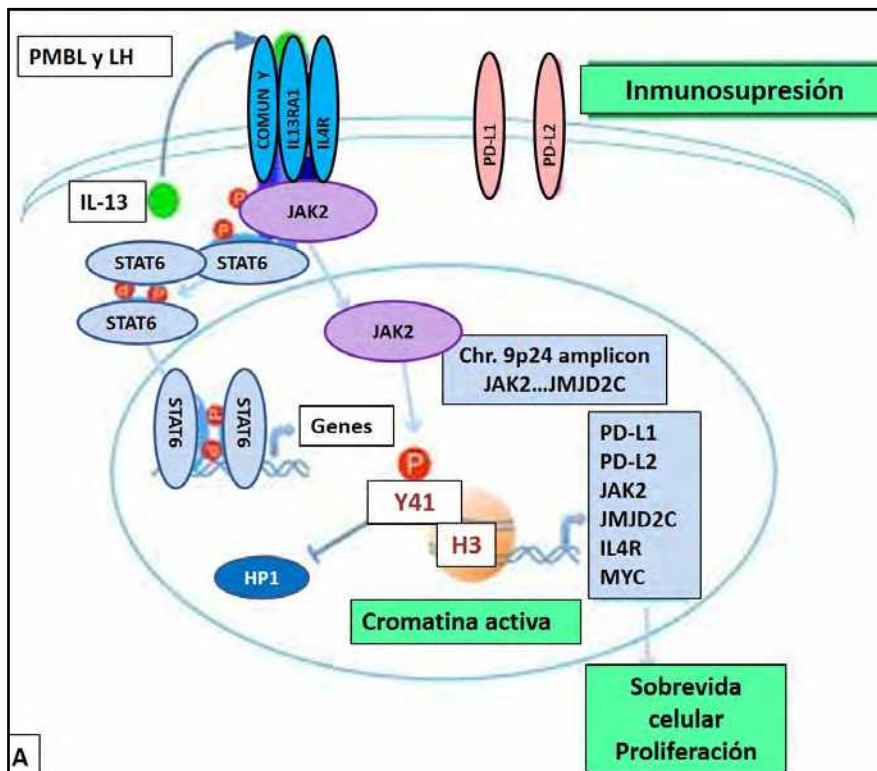


Fig. 24.11 A. Vía de señalización JAK-STAT en linfoma primario de mediastino (PMBL) y el linfoma de Hodgkin (LH) (Drennan AC et al.).

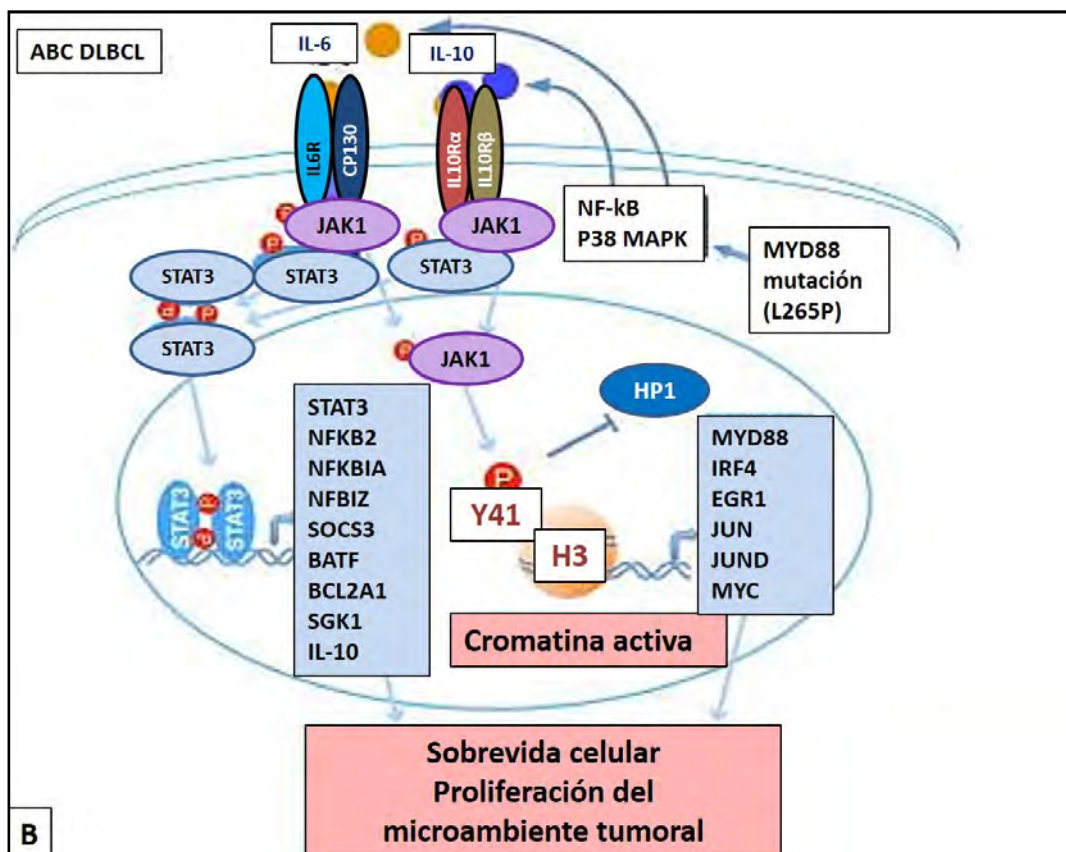


Fig. 24.11 B. Vía de señalización JAK-STAT en ABC DLBCL (Drennan AC et al.).

Se ha comunicado que los **JAKs nucleares** modifican epigenéticamente la cromatina para aumentar la expresión génica independiente del STAT y juegan un papel importante en la **patogénesis de neoplasias hematológicas**.

**Distinto estado de metilación del ADN en linfomas de células B:** los recientes avances en análisis genómicos han revelado mutaciones prevalentes en los reguladores de los fenómenos epigenéticos, incluido el estado de metilación del ADN. Los ejemplos incluyen mutaciones en *isocitrato deshidrogenasa 1* (**IDH1**) y 2 (**IDH2**). Dichas mutaciones inhiben la conversión de 5-metilcitosina (**5mc**) a 5-hidroximetilcitosina (**5hmC**). Las células linfoides no tumorales de los centros germinales (hiperplasia linfoide reactiva) son **5 mC+**, pero **5hmC-**. De manera similar, en los linfomas foliculares sus centrocitocitos normales son **5 mC+**, pero **5hmC-**. Los linfomas de células B con subtipos histológicos diferentes se asocian con **estados de metilación del ADN global distintos que se asemejan a los de sus homólogos normales**.

- **Cambios de metilación de SIRT1, KLF4, DAPK1 y SPG20 en los linfocitos B derivados de linfoma folicular (LF) y difuso de células B grandes (DLBCL):** la metilación en el LF y en el DLBCL es uno de los principales **mecanismos epigenéticos de la regulación génica**. El regulador de información silenciosa 1 (**SIRT1**) es una *lisina-desacetilasa* de clase III que desempeña varias funciones y se considera que es un promotor tumoral. El LF y el DLBCL presentan **cambios de metilación de SIRT1, KLF4, DAPK1 y SPG20**. Se demostró una correlación positiva entre **SIRT1** y el aumento de la expresión de **BCL6** en FL. La metilación de **SIRT1 disminuye en FL y DLBCL, con aumento de la metilación de KLF4, DAPK1 y SPG20**.

La citidina desaminasa activada (**AICDA**) conduce a la heterogeneidad epigenética y acelera la linfomagénesis del centro germinal. **AICDA** es una enzima que media la *maduración de la afinidad y facilita la desmetilación del ADN en las células B del centro germinal*. La mayor heterogeneidad epigenética de **AICDA** acelera la linfomagénesis y la sobreexpresión de **AICDA** causa una enfermedad más agresiva en linfomas murinos impulsados por **BCL2**. *Este fenotipo se asocia con una mayor heterogeneidad de la metilación de citosina, pero no con una mayor carga de mutación somática mediada por AICDA*. En contraposición, *la heterogeneidad de metilación de la citosina de LB normales se pierde con la depleción de AICDA*.

- **Desregulación de BCL6: es suficiente para la generación de linfomas.** La expresión de **BCL6** está regulada por mecanismos transcripcionales/postranscripcionales y se detecta en diferentes tipos de linfomas agresivos centrogerminales, siendo frecuente en el *linfoma difuso de células B grandes* (DLBCL). A pesar de los avances, los linfomas todavía tienen una alta tasa de recidivas. El desarrollo de *terapia dirigida contra BCL6* se plantea como una atractiva alternativa. Varios estudios han desarrollado moléculas que inhiben el dominio **BTB** y moléculas que actúan a nivel del dominio **RD2** de **BCL6**. *La combinación de los inhibidores de BCL6 con fármacos que actúan sobre las vías reprimidas por BCL6 aumentan la muerte de las células linfomatosas*. Los pacientes portadores de DLBCL con alta expresión de **AICDA** *manifiestan heterogeneidad epigenética que acelera la linfomagénesis*. La romidepsina induce diferenciación en linfomas de origen centrogerminal a través de la regulación **BCL6**. Este fármaco induce *apoptosis* mediante regulación epigenética de **BCL6** y su expresión desregulada está implicada en el desarrollo de linfomas. Todas las líneas muestran una *detención del ciclo celular* en fase GO/G1 seguido de *apoptosis y/o diferenciación*. En las líneas de *linfoma de Burkitt* se demostró una disminución en la expresión de **BCL6**, acompañada por el aumento de alguno de sus genes diana (**CCND2, P21 y P27**), junto con el descenso de los niveles de otros genes de centro germinal como **PAX5** y **BACH2**. Al mismo tiempo, se observó un incremento en los genes propios del programa de diferenciación a célula plasmática como **PRMD1/BLIMP1**. En el DLBCL, se produjo *disminución de BCL6*, sin cambios importantes en los genes del programa de diferenciación plasmocítica y aumento del marcador de superficie **CD138**, indicador de diferenciación de plasmocitos. En presencia de *romidepsina* se observó un *aumento en la acetilación de BCL6 y una disminución su actividad represora*.

- **Metilación del promotor PCDH10 en el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL):** la metilación del promotor de **PCDH10** se encontró en el DLBCL, pero no en los ganglios linfáticos normales, lo

que sugiere que su aberrancia epigenética es esencial para la linfomagénesis. Hay pocos estudios sobre la relevancia clinicopatológica y la importancia pronóstica del estado de metilación de **PCDH10** en DLBCL. Se comunicó hipermetilación de **PCDH10** en el 54,2% de los casos de DLBCL, pero solo el 12,5% en los ganglios linfáticos reactivos/hiperplasia folicular. La hipermetilación de **PCDH10** no se correlacionó con la translocación de **MYC**. El estado de metilación de **PCDH10** podría servir como un *biomarcador valioso* para la clasificación de riesgo, y un potencial objetivo terapéutico para desmetilar fármacos en DLBCL.

- **Medicamentos epigenéticos contra LNH:** los LNH comprenden un grupo diverso de neoplasmas de origen linfocitario con características moleculares heterogéneas. Las terapias actuales se basan en *quimioterapia estándar, inmunoterapia, radiación o trasplante de células madre*. El descubrimiento de *mutaciones recurrentes en las enzimas epigenéticas*, como los *modificadores de la cromatina y de las metiltransferasas del ADN*, ha proporcionado a los investigadores un fundamento para desarrollar nuevos inhibidores dirigidos a estas enzimas.

- **Expresión del factor de transcripción SOX11 y su implicancia en el linfoma de células del manto (LCM):** **SOX11** está involucrado en la *neurogénesis embrionaria*, en el *remodelado tisular* y en el *control de la proliferación celular*. Estudios recientes han mostrado sobreexpresión de los niveles de **SOX11** en pacientes con LCM. Si bien la mayoría de estos linfomas presentan un curso clínico agresivo, existe un subgrupo de pacientes con enfermedad indolente, sugiriendo heterogeneidad. Se relaciona la ausencia de expresión de **SOX11** con buen pronóstico, pero en otros casos se lo asocia con un curso clínico adverso. *La diferencia en la expresión de SOX11 se conecta con mecanismos epigenéticos, metilación del ADN y modificaciones de las histonas.*

- **Epigenoma en el linfoma difuso de células B grandes (DLBCL):** después de décadas de investigación sobre alteraciones genéticas en el cáncer y la implementación exitosa de terapias genéticas, el *campo de la epigenética del cáncer* apenas comienza a reconocerse plenamente. El descubrimiento de mutaciones frecuentes en los genes que modifican el epigenoma en el DLBCL ha resaltado el rol de la *desregulación epigenética* en este linfoma. La identificación de subgrupos de DLBCL impulsados por epigenética y el desarrollo de nuevas drogas epigenéticas han avanzado rápidamente. Se necesitan más conocimientos sobre las alteraciones y la posibilidad de restaurar el epigenoma aberrante.

- **Heterogeneidad epigenética** en las neoplasias de células B: existe creciente evidencia de la heterogeneidad epigenética de los linfomas de LB, y esto tiene importantes implicancias clínicas. Los linfomas B muestran una mayor heterogeneidad de metilación del ADN en comparación con contrapartes normales. Esta plasticidad de la metilación de la citosina se manifiesta como una heterogeneidad intratumoral y se asocia con un peor pronóstico, con resultado clínico deficiente. El patrón heterogéneo de metilación de citosina es una característica común en todos los neoplasmas derivados de LB. El factor implicado en la metilación de la citosina es la *citidina desaminasa* inducida por activación, al mediar cambios en la metilación del ADN.

- **El FBXL10 contribuye al desarrollo del linfoma difuso de células B grandes (DLBCL) mediante la vía de señalización ERK1/2:** las *mutaciones en los genes modifican el epigenoma* del DLBCL que presentan subgrupos. Se ha demostrado que el **FBXL10** se sobreexpresa en el DLBCL. Cuando se anula el **FBXL10** mediante ARNs cortos específicos en células del DLBCL *se inhibe la proliferación celular y se induce la apoptosis*. Se halló que uno de los genes clave está desreprimido por agotamiento del **FBXL10** y es el **DUSP6**, que *codifica una fosfatasa para ERK1/2*. El **FBXL10** mantiene el silenciamiento de la expresión de **DUSP6** mediante el reclutamiento de proteínas **Polycomb**. *Estos hallazgos indican que FBXL10 puede ser un objetivo terapéutico prometedor en el DLBCL, al establecer un enlace de reguladores epigenéticos a las vías de señalización de quinasas (Fig. 24.12).*

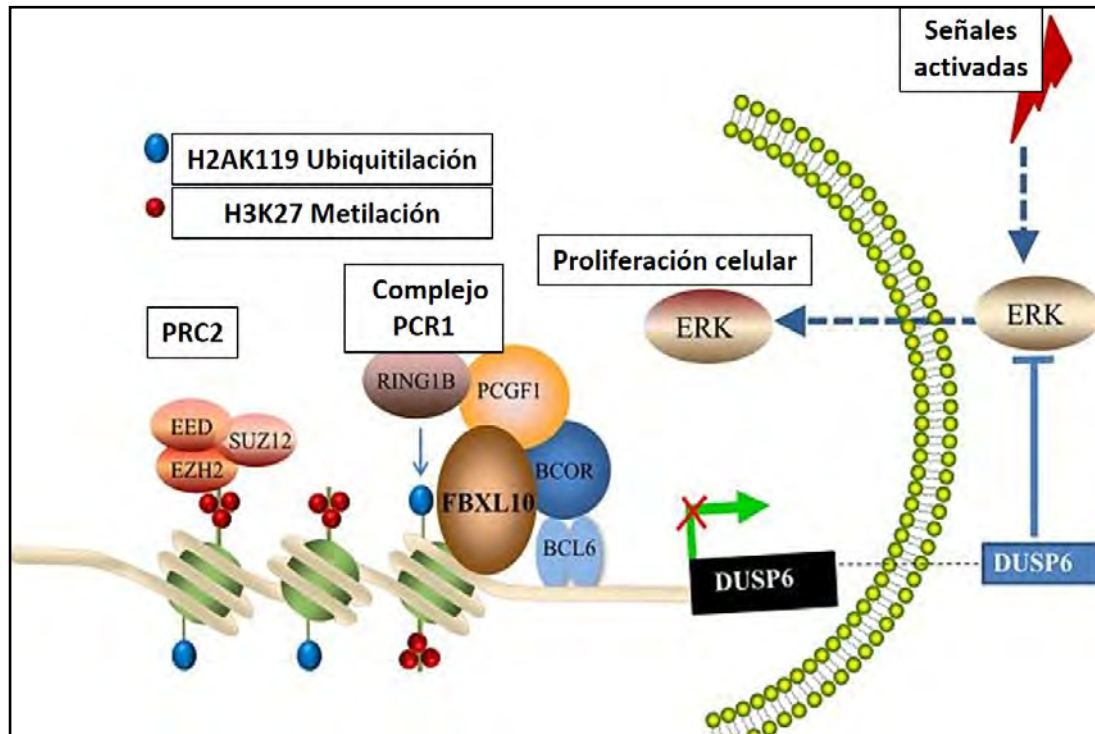


Fig. 24.12 Representación hipotética del mecanismo regulador subyacente a la proliferación de células DLBCL promovidas por FBXL10. La fosfatasa DUSP6 defosforila ERK1/2. FBXL10 reprime el gen objetivo BCL6 DUSP6 mediante el reclutamiento de proteínas PcG y las modificaciones en histonas represivas tales como H2AK119ub1 y H3K27me3. La represión transcripcional de DUSP6 da como resultado un aumento de los niveles de fosfo-ERK1/2, que son críticos para la proliferación celular en el DLBCL (Zhao X et al.).

- **Puntaje relacionado con el regulador epigenético (EpiScore) que predice la supervivencia en pacientes con linfoma difuso de células B grandes (DLBCL):** el *PCDH10* se identifica como un *gen supresor tumoral*. Su metilación se detectó en DLBCL, pero no en los ganglios linfáticos normales. Existe una *aberrancia epigenética* esencial para la *linfomagénesis*. El estado de metilación de *PCDH10* podría servir como un *biomarcador valioso para la clasificación de riesgo, y un potencial objetivo terapéutico para desmetilar fármacos en este linfoma*. Se ha demostrado que el perfil de expresión epigenética de los reguladores tiene un valor pronóstico en DLBCL. Se ha diseñado un nuevo puntaje de riesgo (**EpiScore**) basado en el nivel de expresión génica de los reguladores epigenéticos *DNMT3A*, *DOT1L*, *SETD8*. El puntaje fue predictivo de la supervivencia global en el DLBCL y permitió dividir a los pacientes con DLBCL en tres grupos: riesgo alto, intermedio y bajo. **EpiScore** fue un predictor independiente de supervivencia cuando se comparó con factores pronósticos previamente descritos: Índice de Pronóstico Internacional (IPI), Los LB del centro germinal y los subgrupos moleculares de células B activadas, el puntaje de riesgo de expresión génica (GERS) y el puntaje de reparación del ADN. *Se concluye que EpiScore identifica pacientes con DLBCL de alto riesgo que podrían beneficiarse con la terapia epigenética.*

- **Actividad TET con ácido ascórbico (AA) y modulación epigenética en células de linfomas:** se ha encontrado que las enzimas *Diez Once Translocaciones (TET)* están mutadas en el DLBCL y en el *linfoma de células T periféricas (PTCL)* dando como resultado la *hipermetilación del ADN*. Estudios recientes en células madre de embriones mostraron que el **AA es un cofactor para TET** y mejora su actividad. La hipótesis es que AA podría potenciar la actividad de TET en células de linfoma para provocar la *desmetilación del ADN* y reactivar la expresión de genes supresores tumorales. El tratamiento con AA de las células DLBCL y PTCL aumenta la actividad de TET que conduce a la desmetilación del ADN. El tratamiento con AA aumentó la expresión de *SMAD1*, un gen supresor tumoral que se sabe que está suprimido por

la metilación, y aumentó la quimiosensibilidad de las células de linfomas. *Los ensayos de AA intravenoso con quimioterapia están garantizados.*

- **Alteraciones moleculares y genes mutados en linfomas de células T periféricas (LTP):** se trata de enfermedades agresivas, donde los tratamientos disponibles sólo consiguen supervivencia del 30% de pacientes a los 5 años de sobrevida, con terapia basada en citotóxicos. Se han documentado una serie de estudios de expresión génica y mutacionales que han llevado a la identificación de *diferentes perfiles moleculares y genes mutados* que permiten avanzar en la subclasificación de los LTP y en la identificación de *biomarcadores*. Se identificaron las vías de señalización sobreexpresadas en LTP, así la inmunohistoquímica de **p-ERK**, **C-MYC** y **Ki-67** identifica subgrupos de pacientes con pobre supervivencia. Se observó que la expresión de **p-ERK** y **GATA3** permite reconocer pacientes diagnosticados de *linfoma T angioinmunoblástico (LTAI)* y *linfoma de células T periféricas no especificado (LTPNE)*, respectivamente, con un peor pronóstico. Además, se identificaron diversas mutaciones en genes implicados en la patogénesis de los LTP. La mutación **RHOA-G17V** se relaciona con la expresión de **p-ERK**, **p52** y marcadores de fenotipo **TFH**. Además, la mutación **PLCG1-S345F** se relaciona con la expresión de **CD30**, **p50** y **GATA3**, que confiere peor pronóstico a pacientes con LTPNE. También se detectaron pacientes con mutaciones en genes de la vía de **JAK/STAT** que mostraron un curso clínico agresivo. *Los análisis de expresión y mutacionales permiten identificar genes mutados que ayudan a entender la biología de los LTP, revisar su clasificación y proponer dianas terapéuticas.*

- **Silenciamiento genético y epigenético del miR-203 como favorecedor de la expresión de las proteínas ABL1 y BCR-ABL1 en los linfomas linfoblásticos de células T:** para la identificación de nuevos genes supresores responsables del origen y desarrollo de este tipo de linfomas se han realizado análisis genómicos. Se demostró la existencia de una región en la zona telomérica del *cromosoma 12* que se pierde en este tipo de linfomas. Entre ellos, miR-203 está hipermetilado en los linfomas del ratón y humanos, así como en *leucemias mielogénicas crónicas (LMC)* y algunas *leucemias linfoblásticas agudas (LLA)*. El miR-203 controla los niveles de expresión del oncogén ABL1 activado. La reexpresión de miR-203 es capaz de reducir los niveles de las proteínas ABL1 y de BCR-ABL1 y de inhibir la proliferación celular. Se demostró que los microARNs pueden modular la expresión de genes de fusión específicos de tumores hematológicos. El miR-203 funciona como un gen supresor tumoral y su reexpresión podría tener efectos terapéuticos beneficiosos en las leucemias o linfomas que expresen ABL1 o BCR-ABL1 (Ph+).

- **Linfoma de Burkitt (LB): eventos epigenéticos** conducidos por **VEB alteran la expresión génica en líneas celulares:** el VEB fue identificado como el primer virus humano asociado con una neoplasia maligna humana: el LB, es un cáncer pediátrico endémico en el África. Estudios recientes han resaltado una diferencia genética entre la forma **endémica (VEB+)** y la **esporádica (VEB-)**. La variante endémica mostró una menor carga de mutación somática, lo que sugiere la participación de un proceso alternativo de transformación impulsado por virus. Un cambio global en la *metilación del ADN* puede ser inducido por la infección con VEB, que explicaría la menor carga de mutación observada en la forma endémica. Las líneas celulares derivadas del LB, infectadas naturalmente o no con VEB, revelaron que la presencia del virus está asociada con un *patrón específico de metilación del ADN* que resulta en la expresión alterada de genes celulares con un rol potencial en la linfomagénesis. Esto incluye el **ID3**, un gen que a menudo se encuentra mutado en el LB esporádico. *Hay evidencias de que el VEB puede contribuir a la patogénesis de linfocitos B a través de un mecanismo epigenético.*

- **Linfoma de Burkitt (LB): el silenciamiento del miR-29 modula la expresión de genes diana relacionados con la proliferación, apoptosis y metilación:** el LB se caracteriza por translocaciones de **MYC**, conductoras de la expresión constitutiva del oncogén **MYC** que contribuye a la represión de **miR-29**. La expresión ectópica de **miR-29** en células LB disminuyó los niveles de proteína **CDK6**, **DNMT3B**, **TCL1** y **MCL-1**, pero la expresión de **ARNm de CDK6** y **MCL-1** no se vio afectada. La *decitabina* aumentó los niveles de expresión de **miR-29** y disminuyó la expresión de la proteína **CDK6**. Los genes del promotor **miR-29a/b1** y **miR-29b2** mostraron secuencias **CpG** metiladas que se desmetilaron después de los tratamientos con *decitabina*. Los tumores **MYC-negativos** tuvieron niveles más altos de expresión de **miR-29**,

lo que sugiere que **MYC** regula el **miR-29** en el LB. *Se demostró un rol significativo del miR-29s en la patogénesis del LB regulando el control del ciclo celular, la inhibición de la apoptosis y la metilación del ADN. El silenciamiento epigenético miR-29 mediado por metilación puede ocurrir durante el desarrollo del LB.*

- **Leucemia de células pilosas clásica (HCL-c) y variante (HCL-v): mutaciones en los genes de regulación epigenética** la HCL con mutación **BRAF**<sup>V600E</sup>, detectada en más del 80% de los casos, se describe como una mutación conductora, pero parece que se necesitan anomalías genéticas adicionales para la progresión de la enfermedad. Los casos de **HCL-c** (clásica) albergan un gen **BRAF** de tipo salvaje y en la **HCL-v**, se han documentado nuevas mutaciones dirigidas a **KDM6A** que codifican una proteína lisina desmetilasa.

**Leucemias agudas (LA):** su patogénesis implica cambios epigenéticos en los antagonistas de **Wnt**, la histona **H4K20me1** y la expresión de **genes supresores tumorales**. Se demostró que los niveles de expresión de los antagonistas de **Wnt** eran generalmente bajos en *leucemia mieloide aguda* (AML), pero mostraron una expresión diferencial en la *leucemia linfocítica aguda* (ALL). En la mayoría de los casos de AML, se observó la metilación del **promotor Wnt5a** y la expresión de la **proteína Wnt5a** fue baja. Además, se observó que la metilación de los antagonistas de **Wnt** a menudo se encontraba en pacientes con LA, particularmente aquellos con LMA, mientras que el grado de metilación era variable en pacientes con LLA. La expresión de **Wnt5a** se correlacionó con el enriquecimiento de **H4K20me1** y **SET8** en el promotor **Wnt5a** y en las regiones de codificación. El **H4K20me1** aumentó la expresión de **Wnt5a** promoviendo el inicio y la elongación de la transcripción.

- **Leucemia/linfoma de células T del adulto:** se trata de lograr una *nueva reprogramación epigenética* frente a las *aberraciones epigenéticas*. Se ha observado *mutación EZH2* en ciertos tipos de linfoma. La letalidad de un *nuevo inhibidor dual EZH1/EZH2* en dichos modelos, ha permitido la inducción de **H3K27me3** (metilada) regulando un proceso de control de genes. El estado hereditario **EZH1/EZH2** se imprimió epigenéticamente en la fase inmortalizada infectada por virus. *La doble inhibición de EZH1/EZH2 podría eliminar las poblaciones de células infectadas en leucemia/linfoma de células T del adulto.*

- **Leucemia/linfoma linfoblástico T:** la mutación **NOTCH1/FBXW7** se relaciona con un buen pronóstico en *leucemia/linfoma linfoblástico T*. La incidencia de la anomalía del gen **MLL**, las mutaciones **RUNX1** y **DNMT3A** en la *leucemia linfoblástica T temprana*, fue mayor que en los otros subtipos maduros. Las anomalías juegan un papel importante en la transformación maligna de las células madre. *El tratamiento epigenético con terapia de desmetilación, puede mejorar el pronóstico y tratamiento de los estos pacientes.*

**Expresión de Schlafen 11 (SLFN11):** una *helicasa* de ADN/ARN es un determinante genómico dominante que responde a los agentes que dañan el ADN y con frecuencia no se expresa en las células cancerosas. Los inhibidores de histona deacetilasa (**HDAC**) se pueden utilizar para liberar **SLFN11** y sensibilizar cánceres inactivados que no expresan **SLFN11**. La transfección de **SLFN11** sensibilizó las células a *camptotecina, topotecan, hidroxiurea y cisplatino*, pero no a *paclitaxel*. Los niveles de **mARN y proteína de SLFN11** fueron fuertemente inducidos por inhibidores de clase I: *romidepsina, entinostat*, pero no de clase II: *roclinosat*. De acuerdo con la regulación epigenética de **SLFN11**, la *camptotecina* y los *inhibidores de HDAC de clase I* fueron sinérgicos en muchas de las líneas celulares probadas. En síntesis, se informa la *regulación epigenética prevalente de SLFN11* y el *efecto estimulante dominante de los inhibidores de HDAC sobre la expresión de SLFN11*.

## Referencias

- Batlle López A y col. El inhibidor de histonas desacetilasa romidepsina induce diferenciación en linfomas de origen centrogeminal a través de la regulación BCL6. <http://hdl.handle.net/10261/164794>; 2016.

- Berger SL, Kouzarides T, Shiekhhattar R, Shilatifard A. An operational definition of epigenetics. *Genes Dev* 23:781-783, 2009.
- Bueno Bermejo MJ. El silenciamiento genético y epigenético del miR-203 favorece la expresión de las proteínas abl1 y bcr-abl-1 [www.hematologiamadrid.org](http://www.hematologiamadrid.org), 2008.
- Dimopoulos K, Grønbaek K. Terapia epigenética en cánceres hematológicos. *APMIS* 127 (5): 316-328, 2019.
- Domínguez PM et al. La nueva frontera de la heterogeneidad epigenética en las neoplasias de células B. *Curr Opin Hematol* 24(4):402-408, 2017.
- Drennan AC, Rui L. Hola al epigenoma en leucemia y linfoma. *Leuk Lymphoma* 58(11):2540-2547, 2017.
- Epigenética, mucho más que genes, ADC Murcia, 2014.
- Frazzi R et al. Los cambios de metilación de SIRT1, KLF4, DAPK1 y SPG20 en los linfocitos B derivados de linfoma folicular y difuso de células B grandes. *Leuk Res* 57:89-96, 2017.
- García-Giménez JL. Epigenética. La gramática del código genético: *Journal of Feelsynapsis*, ISSN 2254-3651, 2012.
- Geutjes E, Bajpe P, Bernards R. Targeting the epigenome for treatment of cancer. *Oncogene* 31(34):3827-3844, 2012.
- Godfrey K, Lillycrop K, Burdge G, Gluckman P, Hanson M. Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease. *Pediatr Res*. 61:5R-10R, 2007.
- Grabher C, Von Boehmer H. & Look, A. Notch 1 activation in the molecular pathogenesis of T-cell acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 6:347-359, 2006.
- Guan W, Jing Y, Yu L. Valor pronóstico de la genética molecular recurrente y la anormalidad epigenética en el linfoma linfoblástico T/leucemia. *Zhonghua Shi Yan Ye Xue Za Zhi* 25(2):587-591, 2017.
- Hassler MR, Schiefer A, Egger G. Lucha contra el epigenoma: medicamentos epigenéticos contra el linfoma no Hodgkin. *Epigenomics* 5 (4):397-415, 2013.
- Hernández-Vargas H et al. Los eventos epigenéticos conducidos por virus alteran la expresión de genes relacionados con el cáncer en líneas celulares de linfoma de Burkitt infectadas de forma natural con virus de Epstein-Barr. *Sci Rep* 7(1):5852, 2017.
- Huang W. Importancia clínica de la metilación del promotor PCDH10 en el linfoma difuso de células B grandes. *BMC Cancer* 17(1):815, 2017.
- Jaenisch R, Bird A. Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nat Genet* 33:245-254, 2003.
- Jirtle R & Skinner M. Environmental epigenomics and disease susceptibility. *Nat Rev Genet* 8(4):253-262, 2007.
- Kaminker P. Epigenetics: the science of heritable biological adaptation. *Arch Argent Pediatr* 105(6):529-531, 2007.
- Kühnl A, Cunningham D, Chau I. Más allá de la genómica: dirigirse al epigenoma en el linfoma difuso de células B grandes. *Cancer Treat Rev* 59:132-137, 2017.
- Li G et al. El silenciamiento epigenético de miR-125b es necesario para el desarrollo normal de las células B. *Blood* 131(17):1920-1930, 2018.
- Ma H et al. New directions in treating peripheral T-cell lymphomas (PTCL): leveraging epigenetic modifiers alone and in combination. *Expert Rev Hematol* 12(3):137-146, 2019.
- Maitre E et al. La secuenciación de nueva generación de genes específicos en la forma clásica y la variante de la leucemia de células pilosas destaca las mutaciones en los genes de regulación epigenética. *Oncotarget* 9(48):28866-28887, 2018.
- Matsuda I, Imai Y, Hirota S. Distinto estado de metilación del ADN global en linfomas de células B: estudio inmunohistoquímico de 5-metilcitosina y 5-hidroximetilcitosina. *Clin Exp Hematop* 54 (1):67-73, 2014.



- Mazzoccoli L et al. El silenciamiento MiR-29 modula la expresión de genes diana relacionados con la proliferación, apoptosis y metilación en células de linfoma de Burkitt. *Cancer Res Clin Oncol* 144(3):483-497, 2018.
- Mesa-Cornejo VM, Barros-Núñez P, Medina-Lozano C. Metilación del ADN: un marcador para el diagnóstico y pronóstico del cáncer. *Gac Med Mex* 142(1):81-82, 2006.
- O'Driscoll L. The emerging world of microRNAs. *Anticancer Res.* 26(6):4271-8, 2006.
- Özdemir I et al. Silenciamiento epigenético de los genes supresores de tumores SPI1, PRDX2, KLF4, DLEC1 y DAPK1 en linfomas infantiles y adolescentes. *Pediatr Hematol Oncol* 1-14, 2018.
- Ribeiro ML et al. Recent Advances in the Targeting of Epigenetic Regulators in B-Cell Non-Hodgkin Lymphoma. *Front Genet* 10:986, 2019.
- Roisman A, Slavutsky I. Expresión del factor de transcripción SOX11. Su implicancia en el linfoma de células del manto. *Medicina* vol.74(2). CABA, 2014.
- Sermer D et al. Nuevas terapias moduladoras epigenéticas en el linfoma. *Nat Rev Clin Oncol* 16 (8): 494-507, 2019.
- Sharma ND et al. Epigenetic silencing of SOCS5 potentiates JAK-STAT signaling and progression of T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Sci* 110(6):1931-1946, 2019.
- Shenoy N et al. La regulación excesiva de la actividad de TET con ácido ascórbico induce la modulación epigenética de las células de linfoma. *Blood Cancer* 7(7): e587, 2017.
- Szablewski V et al. Un puntaje relacionado con el regulador epigenético (EpiScore) predice la supervivencia en pacientes con linfoma difuso de células B grandes e identifica a los pacientes que pueden beneficiarse de la terapia epigenética. *Oncotarget* 9(27): 19079-19099, 2018.
- Tang SW et al. Superación de la resistencia a los agentes dirigidos al ADN mediante la activación epigenética de la expresión de Schlafen 11 (SLFN11) con los inhibidores de histona deacetilasa de clase I. *Clin Cancer Res* 24(8), 2018.
- Teater M et al. AICDA conduce a la heterogeneidad epigenética y acelera la linfomagénesis derivada del centro germinal. AICSA: citidina desaminasa por activación. *Nat Commun* 15; 9(1):222, 2018.
- Ting A, McGarvey K. & Baylin S. The cancer epigenome components and functional correlates. *Genes Dev.* 20(23):3215-31, 2006.
- Tomita T, Kurita R, Onishi Y. Epigenética del reloj circadiano: papel de 5-aza-2'-desoxicitidina. *Biosc Rep* 37(3), 2017.
- Yamagishi M. Aberraciones epigenéticas en leucemia/linfoma de células T adultas y desarrollo de un nuevo inhibidor EZH1/2. *Rinsho Ketsueki* 59 (4): 432-438, 2018.
- Zhao X et al. FBXL10 contribuye al desarrollo del linfoma difuso de células B grandes mediante la mejora epigenética de la vía de señalización ERK1/2. *Cell Death Dis* 9(2):46, 2018.
- Zhou HR et al. Relación entre los cambios epigenéticos en los antagonistas de Wnt y la leucemia aguda. *Oncol Rep* 37(5):2663-2671, 2017.

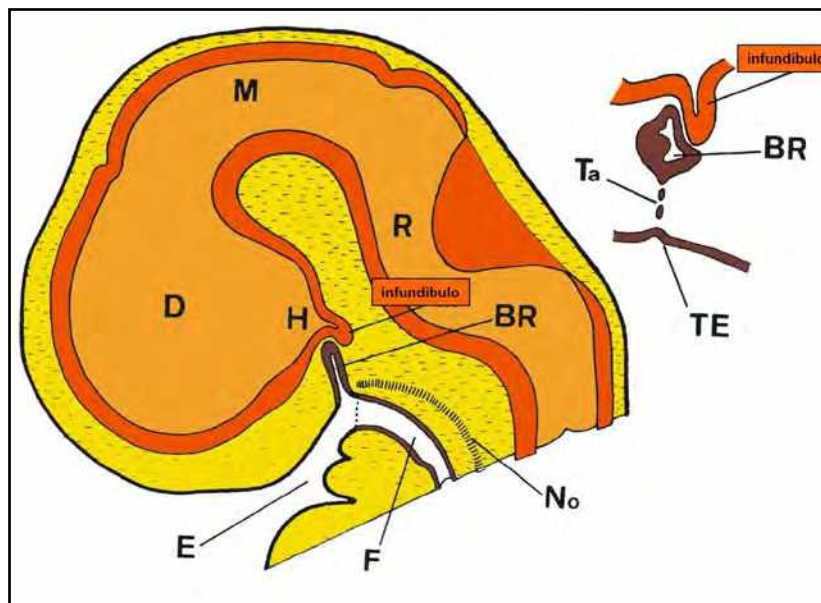
## **IV. ENDOCRINOPATÍAS: APORTES MOLECULARES, GENÉTICOS Y EPIGENÉTICOS**

ENDOCRINOGENESIS Y EMBRIOLOGÍA MOLECULAR

**1. Hipófisis o pituitaria:** la glándula proviene de dos esbozos *ectodérmicos*:

**A) Epiblastico:** evaginación *ectodérmica* en el techo del estomodeo que origina un divertículo aplanado denominado **bolsa de Rathke**. El esbozo se extiende en profundidad, se pediculiza y forma un canal hipofisario abierto en la cavidad bucal primitiva.

**B) Neuroblástico:** se desarrolla un divertículo en el *neuroectodermo* del diencefalo que se extiende hacia la bolsa de Rathke y se denomina **infundíbulo** (Fig. 25.1).



**Fig. 25.1. Esbozos epiblastico y neuroblástico.** Infundíbulo y bolsa de Rathke (BR). H: hipotálamo; D: diencefalo; M: mesencéfalo; R: rombencéfalo; No: notocorda; E: estomodeo; F: faringe; TE: techo del estomodeo; Ta: tallo infundibular (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col., 2003).

La **bolsa de Rathke** se cierra y el canal hipofisario se transforma en el tracto faringo-hipofisario que desaparece cuando se desarrolla el hueso esfenoides. La bolsa de Rathke engrosa su pared y se separa del techo del estomodeo por una involución del tallo infundibular (semana 8) y en ese momento, ambos esbozos toman contacto. La bolsa de Rathke presenta:

**A) Hoja anterior:** con dos divertículos laterales y uno anteromedial (semana 6) que tiende a desarrollarse lateralmente y muestra gran actividad mitótica. En el curso del tercer mes de vida intrauterina, la hoja anterior proliferante constituye el **lóbulo anterior** y la hendidura residual tiende a borrarse.

**B) Hoja posterior:** sus células permanecen en estado de reposo. El hueso esfenoides forma una cavidad que aloja el primordio hipofisario durante la semana 11. La pared de la bolsa de Rathke origina la

***pars distalis*, la *pars tuberalis* y la *pars intermedia*** de la glándula, cuyo conjunto comprende la **adenohipófis**.

El esbozo neuroblástico conserva su relación con la vesícula diencefálica. La extremidad distal se elonga y toma contacto con las áreas laterales de la hoja anterior de la bolsa de Rathke. El eje está ocupado por una cavidad elongada denominada **receso infundibular**. La **neurohipófis** se forma a partir del **infundíbulo**. El tejido mesenquimático se diferencia en el conectivo-vascular estromal y en la cápsula conjuntiva glandular (semana 12).

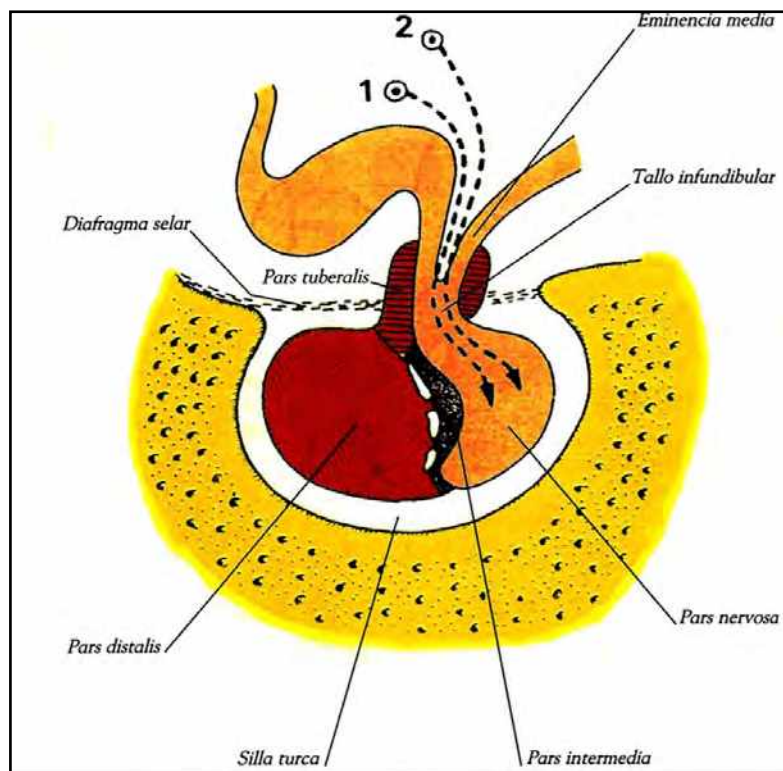
Quedan conformadas las siguientes **regiones hipofisarias** (fig. 25.2).

**1. Adenohipófis:**

- a) lóbulo anterior o *pars distalis* (PD).
- b) lóbulo intermedio o *pars intermedia* (PI).
- c) lóbulo infundibular-tuberal o *pars tuberalis* (PT).

**2. Neurohipófis**

- d) eminencia media (EM).
- e) tallo infundibular (TI).
- f) lóbulo posterior o *pars neural* (PN).



**Fig. 25.2. Regiones hipofisarias** (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col., 2003).

El **cuadro 25.1** permite caracterizar las diferentes poblaciones celulares adenohipofisarias, las señales hipotalámicas y la respuesta de los tejidos blanco.

**Cuadro 25.1**

Población Celular	Señal hipotalámica	Hormona	Tejido blanco	Respuesta
Corticotropa	CRH (+)	ACTH	Corteza adrenal	Glucocorticoides
Tirotropa	TRH (+)	TSH	Tiroides	T3-T4
Somatotropa	GHRH (+) (GIH) (-)	GH → Somatomedinas	Hígado y otros tejidos	Crecimiento de huesos largos
Lactotropa	PRH (+) PIH (-)	PRL	Mama	Lactancia
Gonadotropa	GnRH (+) GnIH (-)	FSH/LH	Gónadas	Gametogénesis Ovulación

CRH: hormona liberadora de la secreción de corticotrofia (ACTH); TRH: hormona liberadora de la secreción de tirotrofia (TSH); GHRH: hormona liberadora de la secreción de hormona de crecimiento (GH); GIH: hormona inhibidora de la secreción de GH; PRH: hormona liberadora de la secreción de prolactina (PRL); PIH: hormona inhibidora de la secreción de PRL; GnRH hormona liberadora de la secreción de gonadotrofinas (FSH-LH); GnIH hormona inhibidora de la secreción de gonadotrofinas.

### Embriogénesis molecular

El desarrollo normal del eje hipotálamo-hipofisario depende de una cascada genética de *factores de transcripción y de moléculas de señalización* que regulan la diferenciación tisular y el balance entre proliferación-apoptosis (muerte celular programada). La embriogénesis hipofisaria implica **señales extrínsecas** proveedoras de **morfógenos** que crean un microambiente para la aparición de las **células progenitoras o madres**. Estas señales inductoras son mediadas a través de una familia de moléculas: factor de crecimiento transformante beta (**TGFβ**), factores de crecimiento epidérmico (**EGFs**), **Wnts**, hedgehog (**Shh**), factores de crecimiento fibroblástico (**FGFs**) y retinoides. Las señales extrínsecas actúan sobre **programas intrínsecos** autónomos que inducen patrones de expresión en una cascada de factores de transcripción y de moléculas de señalización para cada tipo celular, creando una *genealogía hipofisaria*.

La embriogénesis molecular pituitaria muestra el control metabólico de: pubertad, reproducción, respuesta al estrés y lactancia, explicando la etiología de las deficiencias hormonales aisladas o combinadas. Las mutaciones génicas de dichos factores y moléculas originan alteraciones en la histogénesis pituitaria, explicando el *hipopituitarismo*. Muchos genes aún no han sido identificados y es necesario aclarar el origen de las condiciones complejas que contribuirán a esclarecer el desarrollo normal de la pituitaria. El requerimiento de 3 *cajas homeóticas*: **Lhx3**, **Lhx4** y **Tif1** se completa con 2 cajas más: **Pit1** y **Prop1** que resultaron críticas para la especialización y proliferación de las poblaciones adenohipofisarias. La transferencia de genes mediante vectores lentivirales podría proporcionar un aporte clave para el enfoque terapéutico de las deficiencias congénitas y de los adenomas pituitarios. En el comienzo de la organogénesis se produce un engrosamiento del ectodermo del estomodeo que se invagina para formar la bolsa de Rathke epitelial, acompañándose de numerosos gradientes de señales. Se libera Sonic Hedgehog Homologus (**Shh**), **Pitx-1** y **Pitx-2** en el ectodermo oral. Luego se expresa la proteína morfogenética ósea 4 (**BMP4**) en el diencéfalo ventral y se detecta la liberación del factor de crecimiento fibroblástico 8 (**FGF8**) que establece la expresión de factores de transcripción, incluyendo **Lhx3** y **Nkx 3.1**. En esta fase inicial, el **Shh** está excluido de la bolsa de Rathke, creándose un compartimiento molecular entre el ectodermo oral y el ectodermo de la bolsa. La **BMP-2** antagoniza a la ubicada en el mesénquima caudal, manteniendo un gradiente ventro-dorsal, en el que se expresan factores de transcripción tales como **GATA-2**, **Isl-1** y **P-Frk**. En la fase fial, se requiere la pérdida temporal de la **BMP2** para permitir la diferenciación fial de las diferentes líneas celulares que se hallan en el campo de expresión de **Pit-1**. Los factores de transcripción **LHx3**, **Prop1** y **Nkx3.1** se están en un gradiente dorso-ventral, mientras que **Six1**,

**Brn4** y **P-Frk** se detectan en un gradiente ventro-dorsal. Los tipos celulares secretorios adenohipofisarios están espacial y temporalmente determinados durante la embriogénesis. La diferenciación de las líneas celulares pituitarias permite observar corticotropas (**C**) y melanotropas (**MSH**) que crecen dorsalmente, mientras las somatotropas (**S**) y lactotropas (**L**) lo hacen en el campo intermedio y las tirotropas (**T**) y gonadotropas (**G**) proliferan en sentido ventral (Fig. 25.3).

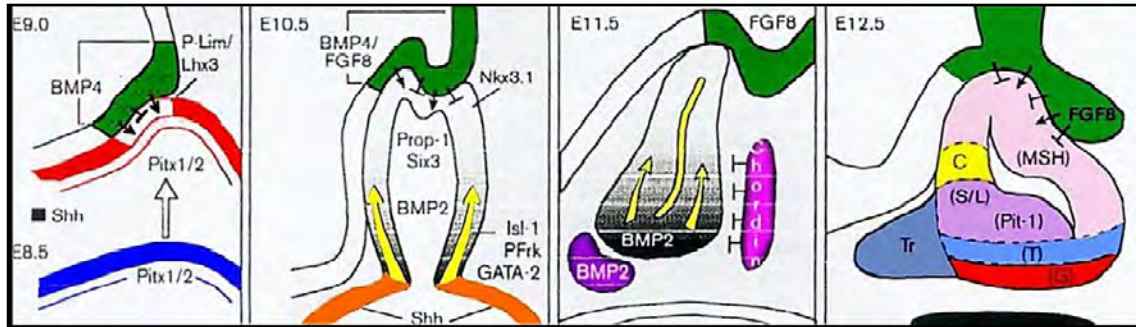


Fig. 25.3. Histoembriología pituitaria. Poblaciones: S/L: somatotropa y lactotropa, T: tirotropa, Tr: tirotropa ventral, C: corticotropa, G: gonadotropa y MSH: melanotropa (Dasen y Rosenfeld, 1999b).

El cuadro 25.2 presenta la expresión de genes en el lóbulo anterior pituitario.

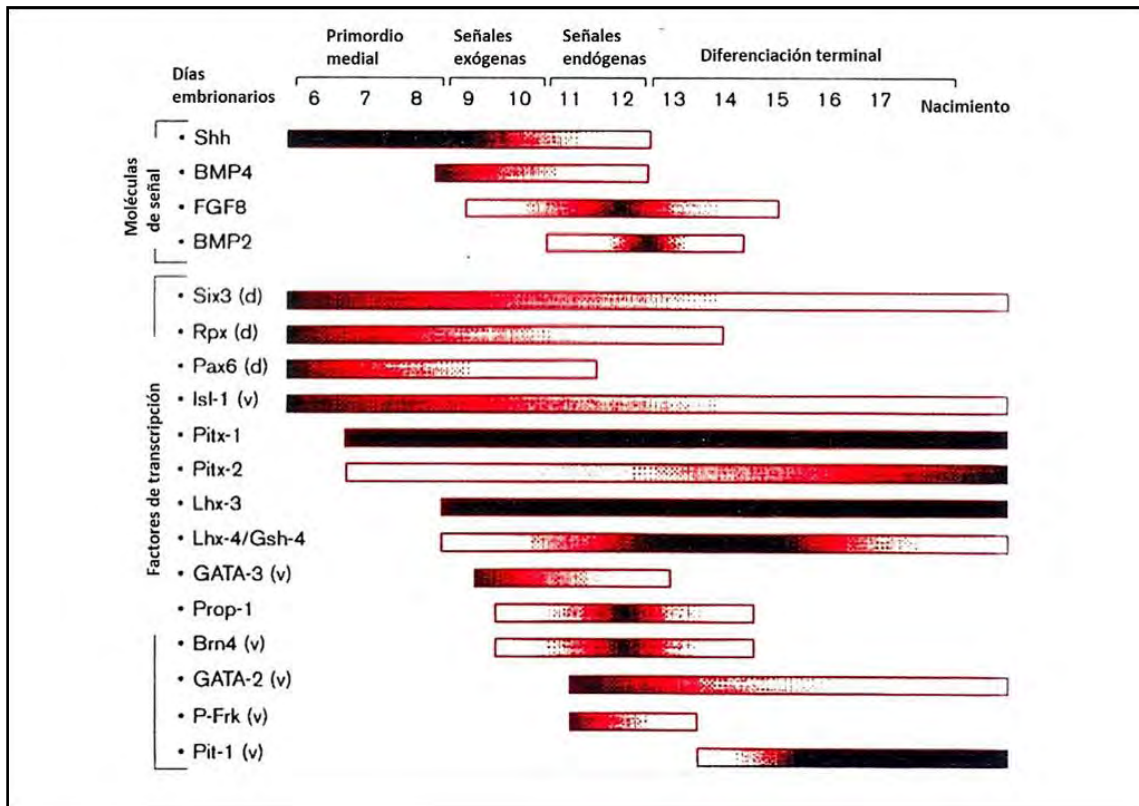
Cuadro 25.2. Expresión de genes en el lóbulo anterior hipofisario

Gen	Bolsa Rathke	ACTH	GH	PRL	TSH	LH/FSH
Drd2				X		
Egr1			X	X	X	X
Ftzh1						X
Gata2					X	X
Hesx1	X					
Isl-1	X					
Lbd1,3				X	X	
Lhx2.		X	X	X	X	X
Lhx3	X	X	X	X	X	X
Lhx4	X					
Msx1	X				X	
Nhh2	X					
Nkx3.1	X					
Otx1						X
Pax6	X					
Pit1			X	X	X	
Pitx1	X	X	X	X	X	X
Pitx2	X	X	X	X	X	X
Prop1	X					
Six1	X					
Six3	X					
Tef				X		
Titf2	X					
Zfp15			X			

X: alta expresión, X: baja expresión (Burrows y col., 1999).

La organogénesis de la pituitaria en mamíferos sigue protocolos espacial y temporal específicos a partir de un primordio ectodérmico.

La **fig. 25.4** señala algunos de los factores de transcripción y de las moléculas señales.



**Fig. 25.4. Moléculas de señalización y factores de transcripción.**

(Dasen y Rosenfeld, 1999b).

Las diferentes líneas celulares pituitarias responden a múltiples gradientes de señalización. Las células madre pluripotenciales se caracterizan por tener capacidad de autorenovación indefinida y falta de especialización. Las células madre se comprometen en una línea pituitaria a través de la expresión de **Lhx-3/P-LIM** que requieren los factores **FGF-8**, **BMP-4** y **Shh**. **Pitx-2** es necesario para la expansión de estos precursores en la bolsa de Rathke.

El **Prop-1** es requerido para la proliferación y determinación de cuatro de los tipos celulares del área ventrointermedia.

El **Pit-1** determina el destino de tres tipos celulares: somatotropas, lactotropas y tirotropas, mientras que el **GATA-2** diferencia las líneas tirotropa y gonadotropa, con ausencia o presencia de **Pit-1**, respectivamente.

En la **figura 25.5** la *histoembriología hipofisaria*:

La diferenciación se inicia en la célula primordial → célula comprometida → proliferación → líneas celulares → determinación celular → diferenciación celular:

- Melanotropas.
- Corticotropas.
- Somatotropas.
- Lactotropas.
- Tirotropas.
- Gonadotropas.

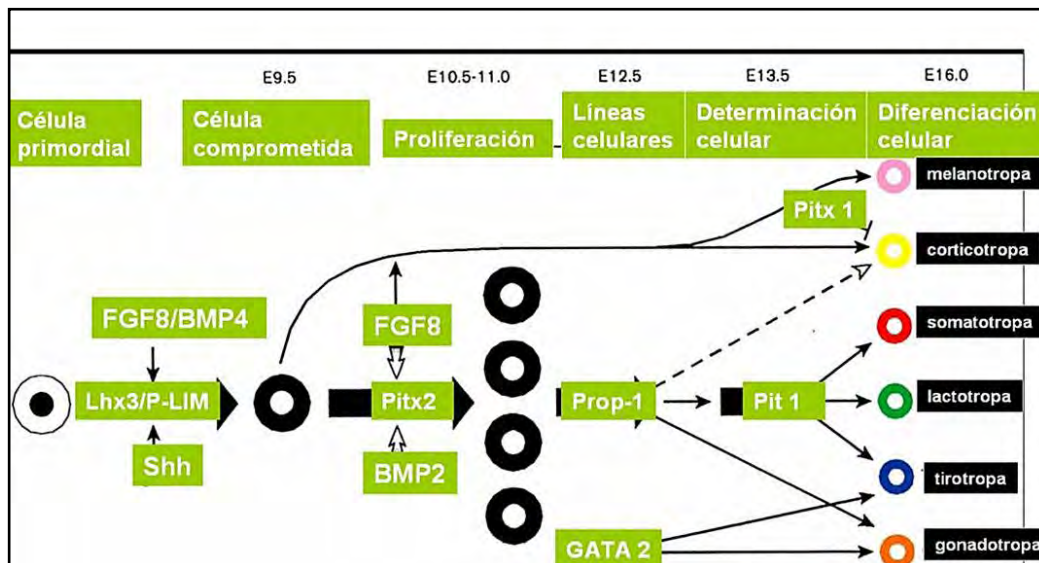


Fig. 25.5. Histoembriología adenohipofisaria (Dasen y Rosenfeld, 1999b).

En dicho proceso se pueden señalar 3 fases: en la **fase 1** se observa la señal de la **BMP** en el diencéfalo ventral que expresa **BMP-4**, **Wnt5a** y **FGF-8**. En la **fase 2** se presenta un centro pituitario organizador ventral con señal **BMP2** y expresión de **Shh**. La señal **BMP-2** junto con la señal **FGF-8** dorsal, crean gradientes de oposición generando factores de transcripción que determinan cada linaje celular pituitario, necesiéndose **Wnt4** para la expansión de los fenotipos ventrales. En la **fase 3** se requiere la pérdida temporal de la señal **BMP-2** para permitir la diferenciación terminal. Los diferentes tipos celulares pituitarios siguen un gradiente ventro-dorsal que conforman la organogénesis pituitaria. Dichos gradientes de señalización dan lugar a patrones de expresión de los factores de transcripción que siguen programas celulares autónomos con eventos de señalización de carácter transitorio.

**Factores intrínsecos de la bolsa de Rathke:** **Lhx-3**, **P-Lim**, **Rpx**, **Pax-6**, **Six-3**, **Isl-1**, **Wnt5a**.

**Factores del ectodermo oral:** **Pitx-1**, **Pitx-2**, **Rpx/Hesx-1**. Se expresan **Pitx-1/Pitx-2** porque son requeridos para la determinación celular y los eventos proliferativos.

**Moléculas de señalización:** **Shh**, **BMP-4**, **FGF-8**, **BMP-2**.

**BMP-4:** es una molécula de señalización detectada en la fase inicial del desarrollo pituitario a nivel del neuroepitelio diencefálico ventral (infundíbulo) que induce la formación de la bolsa rudimentaria.

**Isl-1:** se expresa en la bolsa de Rathke y en el ectodermo oral. Produce la diferenciación temprana de la bolsa de Rathke.

**Nkx 2.1:** aparece en el diencéfalo y forma la bolsa definitiva.

**Shh:** es una molécula de señalización que se detecta entre el diencéfalo ventral y el ectodermo oral. Define límites entre bolsa de Rathke y ectodermo oral. Su expresión desaparece cuando nace la bolsa de Rathke. **Shh** y **FGF8/10** regularían la expresión de **Pitx1** y **Lhx-3** en la formación inicial de la glándula pituitaria e inducen la diferenciación de las líneas pituitarias ventrales con expresión de **BMP-2** en la bolsa de Rathke, luego regulada por **GATA-2**.

**FGF-8:** se localiza en el infundíbulo e induce la formación de la bolsa definitiva y de las células pituitarias precursoras. Las células progenitoras proliferan y se diferencian debido a restricciones espacio-temporales en el **FGF** y por señales neurales (infundíbulo) y mesenquimáticas mediadas por la **BMP**. El infundíbulo aporta **BMP-4** y **FGF-8** y el mesénquima entrega **BMP-2** y **BMP-7**. El **FGF** promueve la proliferación celular y el **BMP** controla la selección inicial de las tirotropas y las corticotropas.

**Wnt-4:** aparece en el ectodermo oral y en la bolsa de Rathke y determina la expansión de las células pituitarias precursoras.

**Wnt-5:** se expresa en diencéfalo e induce la expresión de AGSO.



**Pitx-1 y Pitx-2:** se forman en el ectodermo oral y la bolsa de Rathke. Los factores **Pitx** están involucrados en la activación del promotor de PRL y en la identificación del **Pitx2** que sería la base para estudiar la expresión de PRL. El **Pitx-1** actúa mediando al **Pit-1** y al gen promotor de la proopiomelanocortina (POMC). Su alteración lleva a una menor expresión en la diferenciación de los marcadores de gonadotropas y tirotropas. **Pitx-2:** es un regulador transcripcional que actúa en la diferenciación de los diferentes tipos celulares pituitarios.

**Lhx-3:** se detecta en la bolsa de Rathke y contribuye a la formación de la bolsa definitiva. Existe una vía ontogénica **Lhx-3** independiente para la especificación inicial del linaje celular pituitario.

**Lhx-4:** se localiza en la bolsa de Rathke y contribuye a formarla. Además, induce la presencia de las células pituitarias precursoras.

**BMP-2:** es una molécula de señalización expresada dentro de la bolsa de Rathke-mesénquima ventral que permite la diferenciación temprana de los tipos celulares pituitarios. El gradiente **BMP-2** (ventro-dorsal) se opone al gradiente (dorso-ventral) de **FGF-8** del diencéfalo ventral y de la cordina.

**Cordina:** es antagonista de la **BMP-2** que se halla en el mesénquima caudal.

**Prop-1:** se expresa en la bolsa de Rathke y activa el **Pit-1**. El **Prop-1** es esencial para la producción de gonadotrofinas en mamíferos. Los ratones transgénicos con sobreexpresión de **Prop-1** en las células gonadotropas y tirotropas presentan un cuadro clínico de hipogonadismo hipogonadotrófico, con mayor riesgo para desarrollar adenomas hipofisarios. El día E13.5 todas las células de la bolsa de Rathke expresan **Prop-1** que tendría un rol regulador en la organogénesis pituitaria y en la conversión al linaje de células **Pit-1** en ratones. Se estudió la proliferación en las células progenitoras indicando la expresión de un nuevo marcador denominado nestin. Las células **nestin+** se hallaron en todas las etapas del desarrollo pituitario y transfirieron células de los sistemas **Prop-1** y **Pit-1**. Las mutaciones en **Prop-1** expresan la causa más común de deficiencia de las hormonas pituitarias en seres humanos. Dichas mutaciones determinan el fracaso de la transcripción del **Pit-1**.

**Pit-1:** aparece en la bolsa de Rathke y permite la diferenciación de tres tipos celulares pituitarios: *somatotropas*, *lactotropas* y *tirotropas*. Originalmente, fue identificado como el factor controlador de la expresión de los genes de GH y PRL. Se requiere unión con **Pit-1** para la expresión del promotor proximal del gen de GH en las somatotropas. Además, el **Pit-1** responde a cascadas de señales y colabora con otros factores para la expresión de múltiples genes. El linaje tirotropo puede ser **Pit-1** independiente o dependiente.

**GATA-2:** la expresión dorsal de **GATA-2** es suficiente para convertir todas las líneas **Pit-1** en *gonadotropas*. La familia **GATA** es esencial en los procesos de diferenciación celular y en la expresión de las gonadotrofinas. El **GATA-2** y el **GATA-4** aumentan significativamente la estimulación de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) mediada por el gen promotor del polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitario (PACAP) en la línea celular gonadotropa LH $\beta$  y L $\beta$ T2. Esto prueba la interacción entre GnRH y **GATA** en la expresión de PACAP1 para regular la función de la población gonadotropa. El **Pit-1** colabora funcionalmente con **GATA-2** para estimular la transcripción del gen de la  $\beta$ TSH. Los dos tipos celulares ventrales surgen de un origen ancestral común y expresan una serie de factores inducidos por el gradiente ventro-dorsal de **BMP-2**. Hay **Pit-1** en las tirotropas y está ausente en las gonadotropas. La expresión ventral de **Pit-1** es suficiente para convertir las gonadotropas en tirotropas *in vivo*. **Pit-1** y **GATA-2** se coexpresan únicamente en las células tirotropas y se requieren múltiples dominios de **Pit-1** para la plena sinergia con **GATA-2**. Los cuatro tipos de células pituitarias ventrales estuvieron mediados por interacciones recíprocas de **Pit-1** y **GATA-2**.

**Pax-6:** es esencial para el establecer los límites entre las celdas ventral y dorsal en el desarrollo de la pituitaria. La expresión transitoria de **Pax-6** dorsal es clave para determinar las poblaciones dorsales y ventrales, basado en la inhibición de las señales ventrales de **Shh**.

**Prx-1/Prx-2:** se han investigado sus perfiles ontogénicos en pituitarias de embriones de rata, hallando su presencia en células madre de la bolsa de Rathke en el día E13.5, con incremento en los lóbulos

anterior e intermedio el día E16.5. Se detectaron células **Prop-1** y **Sox-2** negativas/**Prx** positivas en el lóbulo anterior.

**Sox-2:** se observaron cinco tipos celulares que expresaron **Sox-2**, **Prop-1** y **Prx** en la estructura tridimensional de la pituitaria de rata del día E21.5, realizadas a partir de mediciones en las numerosas secciones de tejidos teñidas con DAPI. En el lóbulo anterior, las células marginales fueron ocupadas por células madre **Sox-2+**, con coexpresión de **Prop-1** y/o **Prx**. Las células sólo **Sox-2+** estuvieron esparcidas en todo el parénquima.

La señalización de **Notch** en la pituitaria se ha relacionado con la expresión de **Prop-1** que sería clave para el mantenimiento de la proliferación postnatal. Se han identificado los marcadores de las células madre y los factores de transcripción de los diferentes tipos de células productoras de hormonas.

**INSM-1:** se ha documentado un factor **INSM-1** que actuaría a nivel transcripcional controlando la diferenciación de las células endocrinas pituitarias.

**2. Pineal o epísis:** se desarrolla como una prociencia del *neuroectodermo*, por debajo de la comisura interhabenular, por encima de la comisura posterior y en la porción posterior del techo del diencéfalo. Tiene forma de piña y pesa 100 a 200 mg (Fig. 25.6).

La pineal regula en humanos el ritmo circadiano (ciclo día-noche) y en animales la estacionalidad reproductiva. Presenta pinealocitos secretores de melatonina (hormona de la oscuridad) y células gliales intersticiales.

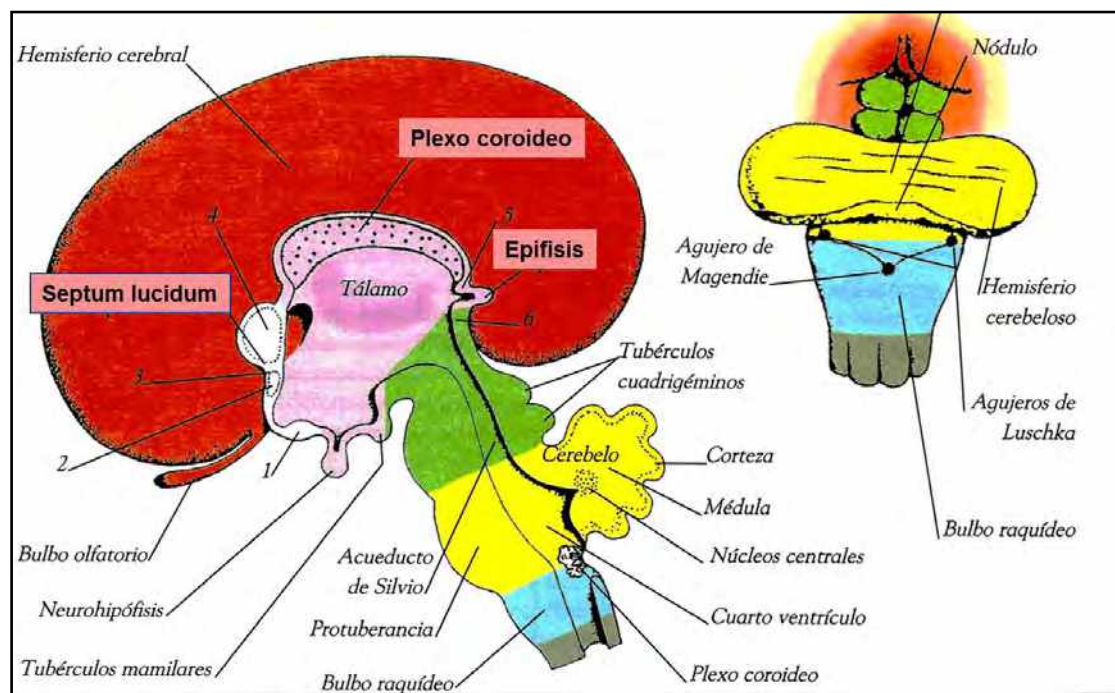


Fig. 25.6. Desarrollo de la pineal o epísis (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col., 2003).

**3. Paratiroides:** en la sexta semana, el *endodermo del ala dorsal de la tercera bolsa faríngea* forma la **paratiroides inferior** en el lado correspondiente, mientras que el *ala ventral* origina el esbozo del **timo**. El epitelio del *ala dorsal de la cuarta bolsa faríngea* forma la glándula **paratiroides superior** de su lado (Fig. 25.7).

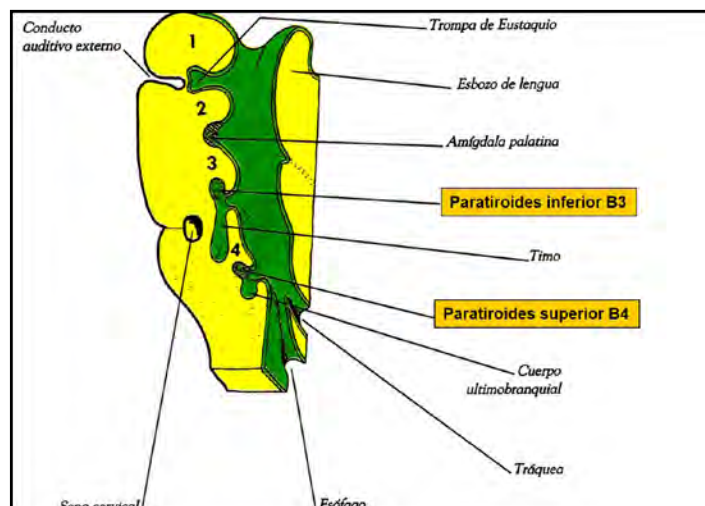


Fig. 25.7 Desarrollo de las glándulas paratiroides inferior (bolsa faríngea 3) y superior (bolsa faríngea 4) (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col., 2003).

La **figura 25.8** muestra el desarrollo de las paratiroides inferior (bolsa faríngea 3) y superior (bolsa faríngea 4) en un estadio más avanzado. También se observa la amígdala palatina, el conducto tirogloso y el timo en desarrollo. Se señalan los surcos branquiales 1 a 4 y el cuerpo ultimobranquial. El descenso del timo arrastra a las paratiroides inferiores y las coloca por debajo de las paratiroides superiores.

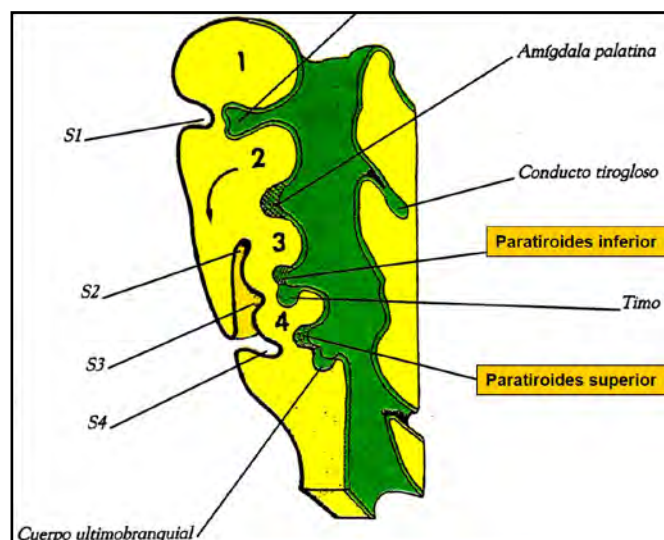


Fig. 25.8 Desarrollo avanzado de las glándulas paratiroides inferior (bolsa faríngea 3) y superior (bolsa faríngea 4) (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col., 2003).

**4. Tiroides:** al final de la séptima semana, la faringe tiene forma de embudo y comunica con la cavidad bucal. En la zona ventral se forma la laringe y en la dorsal el esófago. Los esbozos tímicos emigran caudalmente y se fusionan en la línea media, arrastrando a las paratiroides inferiores que se colocan detrás de la tiroides. La **glándula tiroides** se origina a partir del *endodermo del suelo de la faringe primitiva*, como un divertículo que crece hacia el cuello, quedando conectado por medio del *conducto tirogloso* que luego se oblitera, pero un 50% de casos persiste como lóbulo piramidal de la tiroides (**fig. 25.9**).

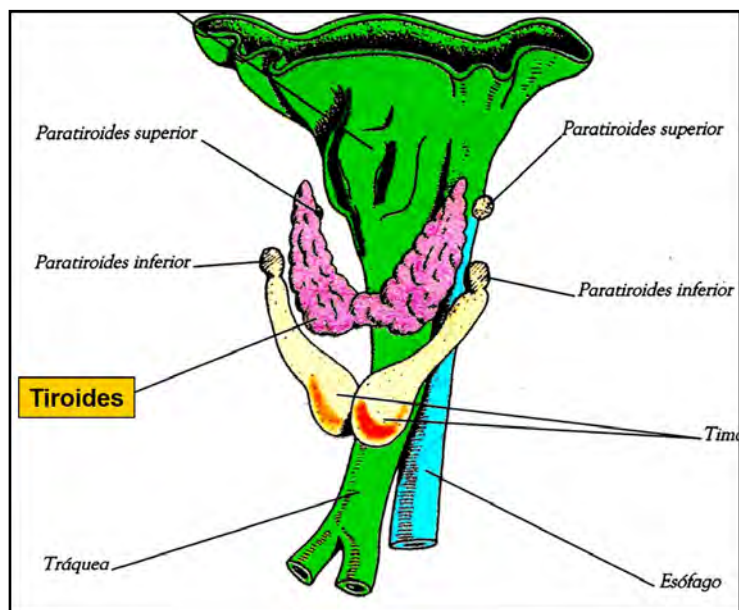


Fig. 25.9 Final de semana 7: ubicación de paratiroides, tiroides y timo. (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col., 2003).

En la semana 10 aparecen los *foliculos tiroideos* con coloide. Algunas semanas después, las *células foliculares* secretan *tiroglobulina* no iodada y al final del cuarto mes liberan *triyodotironina*. Las *células parafoliculares*, secretoras de *calcitonina*, se originan en el cuerpo ultimobranquial formado por migración de células desde las *crestas neurales*.

**5. Glándula suprarrenal:** las crestas neurales de la región torácica originan neuroblastos que forman *ganglios simpáticos*. El sistema simpático (*ectodermo*) origina células que formarán la **médula suprarrenal** con **células cromafines** que se tiñen de color pardusco con las sales de cromo. Durante la semana 5, las células del epitelio celómico, proliferan, penetran el tejido mesenquimático vecino y forman la **corteza fetal primitiva** (*mesodermo*). Luego, la glándula es invadida por un nuevo brote de células mesoteliales y se forma la **corteza suprarrenal definitiva**. Al nacer, parte externa forma la *zona reticular*. En la pubertad, se ven tres capas: *glomerular*, *fasciculada* y *reticular* (figs. 25.10-25.11).

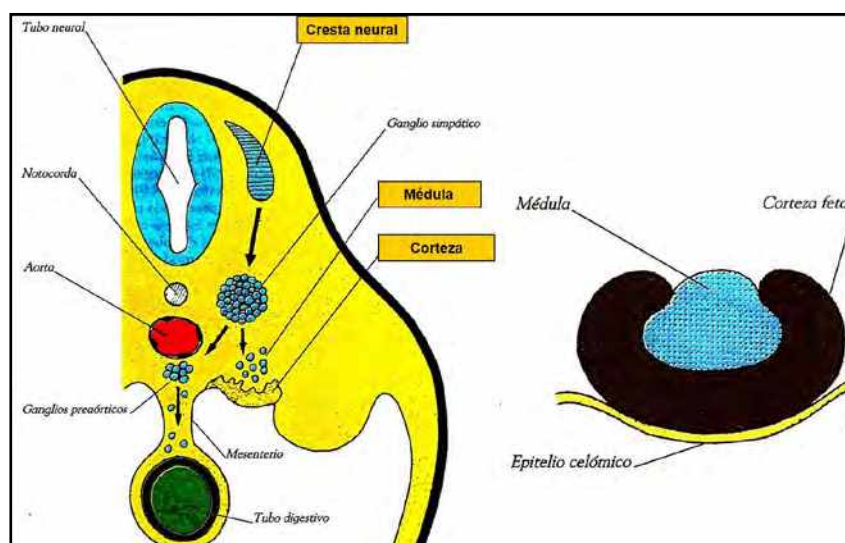


Fig. 25.10 Formación de los ganglios simpáticos y médula suprarrenal. Corteza fetal primitiva. (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col., 2003).

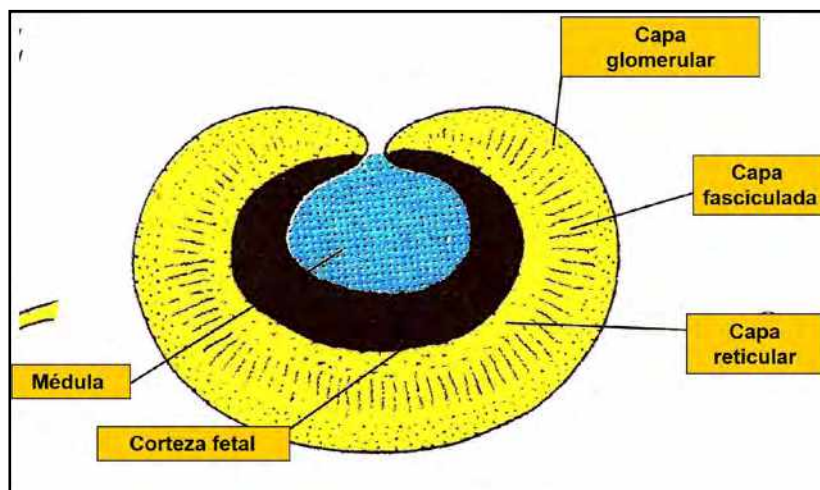


Fig. 25.11. Pubertad: capas glomerular, fasciculada y reticular.  
(Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col., 2003).

**6. Páncreas:** la glándula se desarrolla a partir del *endodermo del intestino primitivo* (quinta semana). En el extremo caudal del intestino anterior se ha originado el *divertículo hepático* (esbozo hepatobiliar) como un engrosamiento endodérmico que desarrollará cordones de hepatocitos. A nivel del duodeno primitivo, se forma el **brote pancreático dorsal** y en el lado opuesto prolifera el **brote pancreático ventral**. Durante la sexta semana el conducto hepatobiliar origina la *vesícula biliar* en conexión con el *conducto cístico* que desemboca en el hepatocolédoco. Dicho conducto sufre una rotación (↺) en sentido dorsal. El brote pancreático ventral acompaña al colédoco en su movimiento y se acerca al brote pancreático dorsal (Fig. 25.12).

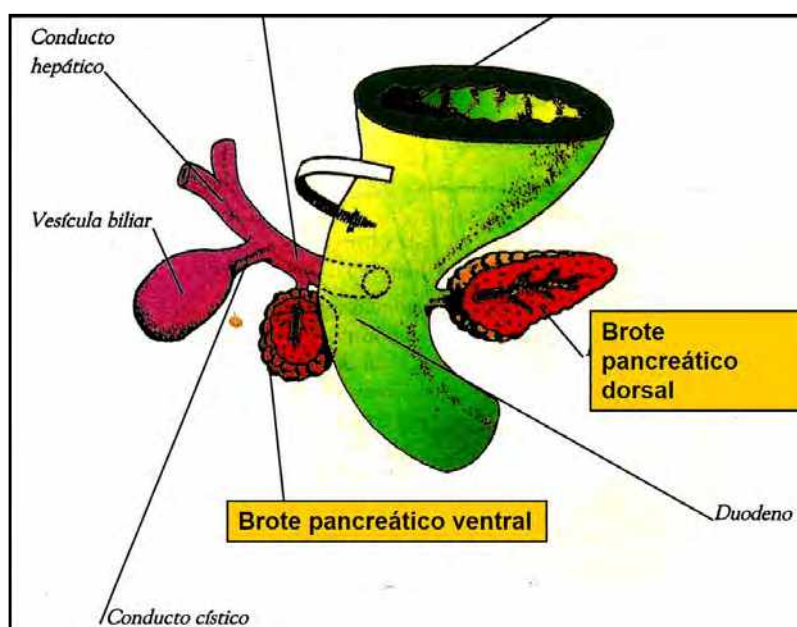


Fig. 25.12 Desarrollo de los esbozos pancreáticos y vías biliares (sexta semana).(Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col., 2003).

En la séptima semana, el brote pancreático ventral ha quedado ubicado por debajo del brote pancreático dorsal. Ambos brotes desembocan separados en el duodeno. El esbozo ventral forma la parte inferior de la cabeza del páncreas, mientras el resto se origina a partir del esbozo dorsal.

Luego se produce la **fusión de** las vías excretoras. El conducto del brote ventral se une a la porción distal del conducto del brote dorsal y forma el *conducto principal o de Wirsung* que desemboca en el duodeno junto al colédoco, formando la *carúncula mayor*. La porción proximal del conducto del brote dorsal se oblitera o bien origina el *conducto accesorio de Santorini* (línea de puntos) que puede desembocar por separado en la *carúncula menor* (figs. 25.13-25.14).

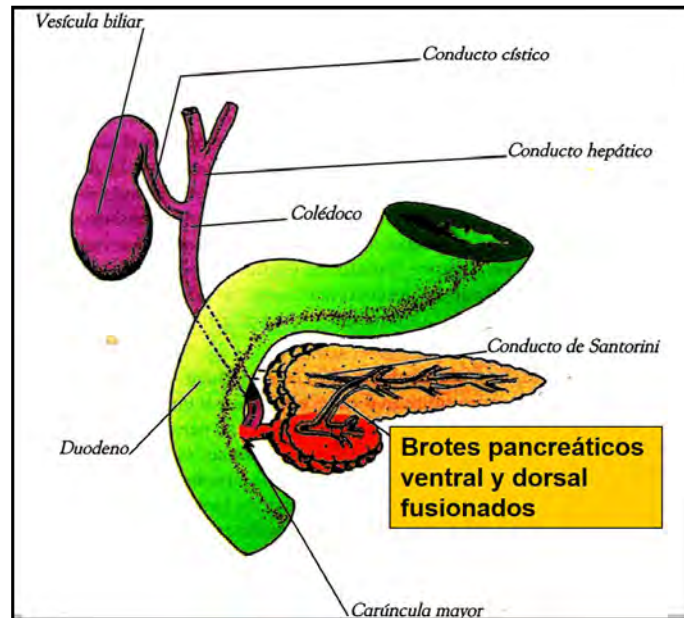


Fig. 25.13 Desarrollo más avanzado de los brotes pancreáticos y vías biliares (séptima semana). (Embriología Humana, GÓMEZ DUMM CLA y col., 2003).

La notocorda, a través del factor de crecimiento fibroblástico (FGF) y de la **activina**, inhibe las moléculas del **Shh**. Las células protodiferenciadas de los *acinos exocrinos* expresan **Hxb-9** y **Pdx-1**. El endodermo produce **folistatina** que estimula al mesénquima vecino y promueve el desarrollo del *componente exocrino*. El **Isl1** y la **neurogenina** inducen la formación de los *islotes pancreáticos*. Los cordones celulares formados se ramifican y originan conductos. A partir de dichos cordones migran células que se agrupan para formar los islotes incipientes que se vascularizan.

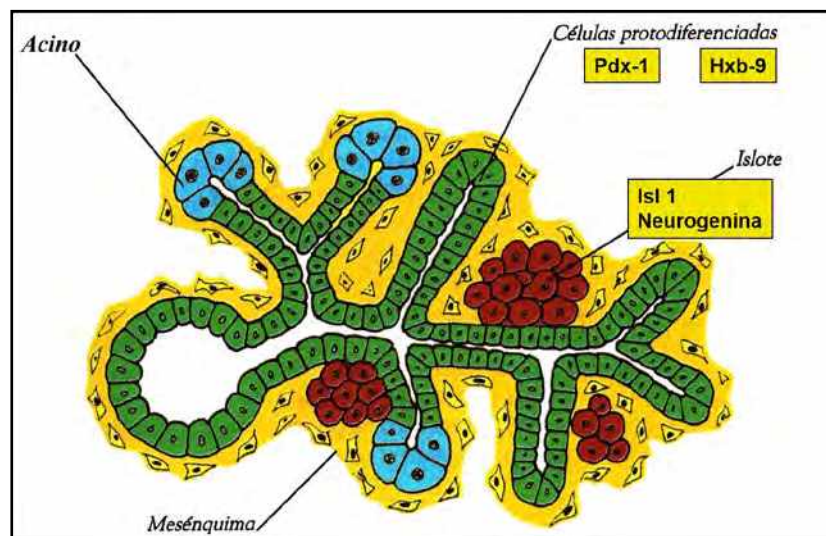


Fig. 25.14 Diferenciación histológica del páncreas. (Embriología Humana, GÓMEZ DUMM CLA y col., 2003).

## Referencias

- Angotzi AR et al. Involvement of Prop 1 homeobox in the early development of the pituitary gland. *Gen Comp Endocrinol* 171(3):332-340, 2011.
- Bazina M et al. Influence of growth and transcriptional factors, and signaling molecules on early human pituitary development. *J Mol Histol* 40(2):277-286, 2009.
- Cónsole GM. The pituitary gland: normal and pathologic morphology. EDULP y Red de Universidades Nacionales (REUN). Ed. UNLP, 2017.
- Cónsole GM, Gómez Dumm CLA. Histoquímica, inmunohistoquímica y ultraestructura de la adenohipófisis. *Temas de Histología y Embriología animal*. En: ed. Inarbite, Buenos Aires, 2:153-173, 1997.
- Dasen JS, Rosenfeld MG. Signaling and transcriptional mechanisms in pituitary development. *Annu Rev Neurosci* 24:327-355, 2001.
- Dasen JS et al. Reciprocal interactions of Pit-1 and GATA-2 mediate signaling gradient-induced determination of pituitary cell types. *Cell* 97(5):587-598, 1999.
- Davis SW et al. Molecular mechanisms of pituitary organogenesis: in search of novel regulatory genes. *Mol Cell Endocrinol* 323(1):4-19, 2010.
- Davis SW et al. All hormone-producing cell types of pituitary intermediate and anterior lobes derive from Prop-1-expressing progenitors. *Endocrinology* 157(4):1385-1396, 2016.
- Davis SW et al. Genetics, genes expression and bioinformatics of pituitary gland. *Horm Res* 71(Suppl 2):101-115, 2009.
- de Moraes DC et al. Pituitary development: a complex, temporal regulated process dependent on specific transcriptional factors. *J Endocrinol* 215(2):239-245, 2012.
- Ericsson J et al. Integrated FGF and BMP signaling controls the progression of progenitor cell differentiation and the emergence of pattern in the embryonic anterior pituitary. *Development* 125(6):1005-15, 1998.
- Fu Q et al. The adult pituitary shows stem/progenitor cell activation in response to injury and is capable regeneration. *Endocrinology* 153(7):3224-35, 2012.
- Girod C, Trouillas J. Hypophyse: embriologie, anatomie et histologie. *Encycl Med Chir (Paris, France), Endocrinologie-Nutrition* 10-017-A-10, 24 pp, 1993.
- Gómez Dumm CLA y col. *Texto y Atlas de Embriología*. Ed. El Ateneo, Buenos Aires, 429 pg, 2003.
- Gordon DF et al. Domains of Pit-1 required for transcriptional synergy with GATA-2 on the beta gene. *Endocrinol Cell Mol* 196(1-2):53-66, 2002.
- Jones CM et al. Involvement of bone morphogenetic protein-4 (BMP-4) and Vgr-1 in morphogenesis and neurogenesis in the mouse. *Development* 111:531-542, 1991.
- Kelberman D, Dattani MT. Role of transcription factors in midline central nervous system and pituitary defects. *Endocr Dev* 14:67-82, 2009.
- Kim GL et al. Generation of immortal cell lines from the adult pituitary. Role of cAMP on differentiation of AOX-2 expressing progenitor cells to mature gonadotropes. *PloS One* 6(11):27799, 2011.
- Kioussi C et al. Pax6 is essential for establishing ventral-dorsal cell boundaries in pituitary gland development. *Proc Natl Acad Sci* 96(25):14378-82, 1999.
- Lo A et al. GATA transcription factors regulate LHβ gene expression. *J Mol Endocrinol* 47(1):45-58, 2011.
- Nantie LB et al. Notch signaling pituitary expansion: proliferation, progenitors and cell specification. *Mol Endocrinol* 28(5):731-744, 2014.
- Nassiri F et al. Pituitary stem cells: candidates and implications. *Pituitararia* 16(3):413-418, 2013.
- Pfaffl R, Klammt J. Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(1):43-60, 2011.

- Quentin MH et al. Pituitary transcription factors: from congenital deficiencies to gene therapy. *J Neuroendocrinol* 18(9):633-642, 2006.
- Quentin MH et al. Truncation of PITX2 differentially affects its activity on physiological targets. *J Mol Endocrinol* 46(1):9-19, 2010.
- Rosenfeld MG et al. Multistep signaling and transcriptional requirements for pituitary organogenesis in vivo. *Recent Prog Horm Res* 55:1-13, 2000.
- Susa T et al. Paired-related homeodomain proteins PRX1 and PRX2 are expressed in embryonic pituitary stem/progenitor cells and may be involved in the early stage pituitary differentiation. *J Neuroendocrinol* 24(9):1201-12, 2012.
- Thomas RL et al. GATA augments GnRH-mediated increases in Adcyap1 gene expression in pituitary gonadotrope cells. *J Mol Endocrinol* 51(3):313-324, 2013.
- Vankelecom H and Chen J. Pituitary stem cells: Where do we stand? *Endocrinol Cell Mol* 385(1-2):2-17, 2014.
- Vankelecom H and Gremeaux L. Stem cells in the pituitary gland: a burgeoning field. *Gen Comp Endocrinol* 166(3):478-488, 2010.
- Villalobos C et al. Anterior pituitary thyrotropes are multifunctional cells. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 287(6):1166-70, 2004.
- Welcker JE et al. Insm1 controls development of pituitary endocrine cells and requires a SNAG domain for function and recruitment of histone-modifying factors. *Development* 140(24):4947-58, 2013.
- Yako H et al. The 3-dimensional studies of Prop1-expressing cells in the rat pituitary is before birth. *Cell Tissue Res* 354(3):837-847, 2013.
- Yoshida S et al. Rapid transition of NESTIN-expressing dividing cells from PROP-1 to 25(9):779-791, 2013.
- Yoshida S et al. PROP1 coexists with SOX2 and induces PIT1-commitment cells. *Biochem Biophys Res Commun* 385(1):11-15, 2009.
- Zhang Z et al. MicroRNAs regulate pituitary development, and microRNA 26b specifically targets lymphoid factor 1 (Lef-1), which modulates pituitary transcription factor 1 (Pit-1) expression. *J Biol Chem* 285(45):34718-28, 2010.



HISTOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA DEL SISTEMA ENDOCRINO

En el cuadro 26.1 se presentan los componentes del sistema endocrino, marcando su histogénesis y estructuras principales.

SISTEMA ENDOCRINO	HISTOGÉNESIS	ESTRUCTURAS
HIPOTÁLAMO	Neuroectodermo	Núcleos supraóptico y paraventricular
HIPÓFISIS	Adenohipófisis:	<i>Pars distalis</i>
	Ectodermo →	<i>Pars intermedia</i>
	Bolsa de Rathke	<i>Pars tuberalis</i>
EPÍFISIS	Neuroectodermo	Melatonina
SUPRARRENALES	Mesodermo: corteza	Ectodermo: médula
TIROIDES	Endodermo	Folículos tiroideos
PARATIROIDES	Endodermo	Superiores e inferiores
PÁNCREAS ENDOCRINO	Endodermo	Islotes de Langerhans
OVARIOS- TESTÍCULOS	Mesodermo intermedio	Folículos –túbulos
RIÑONES	Mesodermo intermedio	Conectivo intersticial
TIMO	Endodermo	Corteza – médula
PLACENTA	Corion	Decidua

Cuadro 26.1 Componentes del sistema endocrino.

**Eje hipotálamo-hipofisario-órgano blanco:** conecta los tres niveles endocrinos (Fig. 26.1).

- Nivel hipotalámico:

El hipotálamo es una parte del sistema nervioso central (SNC) y está constituido por varios núcleos, cuyas células sintetizan y secretan distintos *péptidos estimuladores o inhibidores de la hipófisis*. Constituye un puente vital entre el SNC y el sistema endocrino. Regula la *actividad endocrina* de las glándulas periféricas (hipofisis, suprarrenales, tiroides, paratiroides y gónadas) y controla *crecimiento, metabolismo, reproducción, nutrición, lactancia, equilibrio hidrosalino, temperatura corporal y apetito*.

En el hipotálamo se secretan **neurotransmisores y hormonas** que pueden ser *efectores o inhibidores*. Entre los **neurotransmisores** se hallan: *dopamina, adrenalina, noradrenalina, serotonina, ácido γaminobutírico (γGABA), histamina, opiáceos y péptidos*. Las hormonas efectoras **oxitocina y antidiurética (HAD) o vasopresina** son producidas por el sistema magnocelular a nivel de los *núcleos supraóptico y paraventricular*.

Las **hormonas** reguladoras son sintetizadas en el sistema parvocelular, cuyas neuronas se encuentran distribuidas en distintos núcleos y áreas del hipotálamo. Sus axones forman el *haz túberoinfundibular* que termina en la una red de capilares de la eminencia media, donde se liberan de manera intermitente factores hipotalámicos estimuladores e inhibidores.

Las **hormonas hipofisarias hipotalámicas (HHH)** son transportadas por el **sistema porta** hipotálamo-hipofisario hasta la adenohipófisis donde se encuentran sus células diana. Las **HHH** comprenden: hormona inhibidora de la secreción de GH o somatostatina (**GHI**), hormona estimulante de la secreción de GH (**GHRH**), hormona inhibidora de la secreción de PRL (**PIH**), hormona liberadora de la secreción de PRL (**PRH**), hormona estimulante de la secreción de TSH (**TRH**), hormona estimulante de la secreción de gonadotropías: LH y FSH (**GnRH**) y hormona estimulante de la secreción de ACTH (**CRH**). Se han descrito *mecanismos de retroalimentación* hipotálamo-hipofisarios que permiten la regulación del eje.

- **Nivel hipofisario:** La **adenohipófisis** sintetiza y libera a la circulación sanguínea seis hormonas hipofisarias (**HH**): *hormona de crecimiento o somatotrofia (GH o STH)*, *prolactina (PRL)*, *corticotrofina (ACTH)*, *tirotrofia (TSH)*, *foliculo-estimulante (FSH)* y *luteinizante (LH)*, todas ellas de naturaleza peptídica. La regulación de su secreción se encuentra determinada en buena medida por el propio hipotálamo.

Por su parte, la neurohipófisis almacena y libera las hormonas *oxitocina* y *ADH*, provenientes del hipotálamo → *neurocrinia*.

- **Nivel de órgano blanco:** las hormonas de la hipófisis tiene uno o más blancos localizados en otras glándulas endocrinas periféricas y tejidos hormodependientes. Un *sistema de retroalimentación* regula la función endocrina en los diferentes niveles: liberación de las hormonas hipotalámicas, hipofisarias, y de órganos blanco. La concentración de hormona circulante producida en un órgano diana puede actuar directamente sobre las células adenohipofisarias o hipotalámicas para regular su secreción.

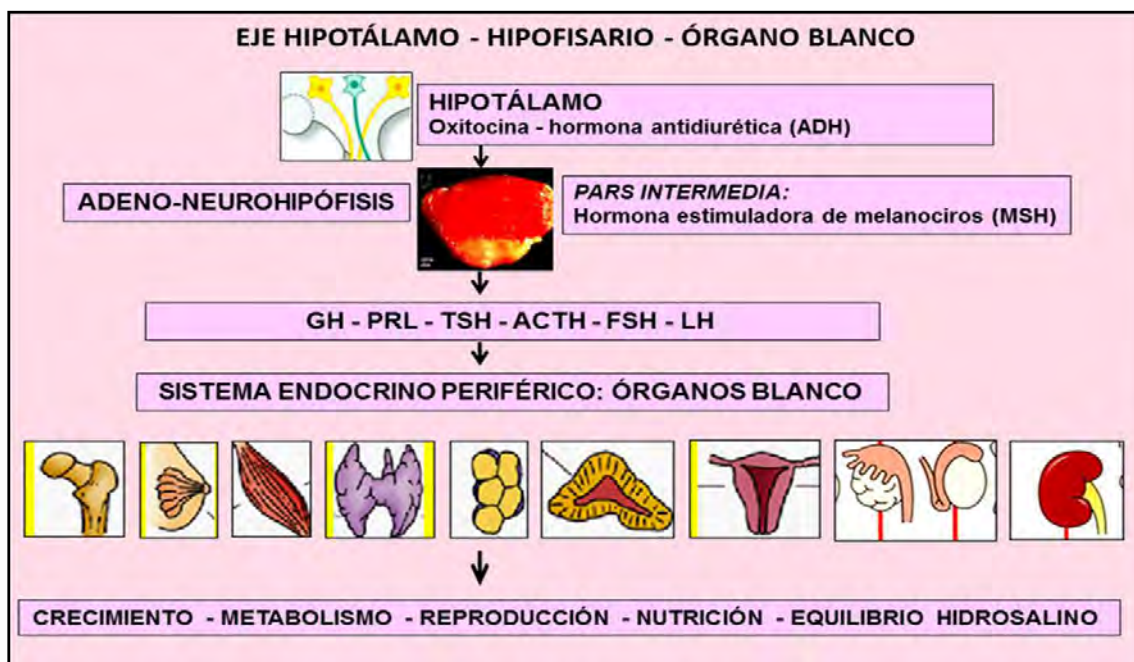


Fig. 26.1. Eje hipotálamo-hipofisario-órgano blanco (Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

**1. Hipófisis (pituitaria):** cumple una *función integradora neuroendocrina* a la manera de una *directora de orquesta* endocrina y regula las glándulas endocrinas periféricas y los tejidos blanco hormono-de-

pendientes, actuando sobre: crecimiento, metabolismo, reproducción, nutrición y equilibrio hidrosalino. La glándula pituitaria recibió dicho nombre por su conexión con la región nasofaríngea. Los griegos creyeron que las lágrimas del cerebro que salían por la nariz provenían de la pituitaria (Fig. 26.2).

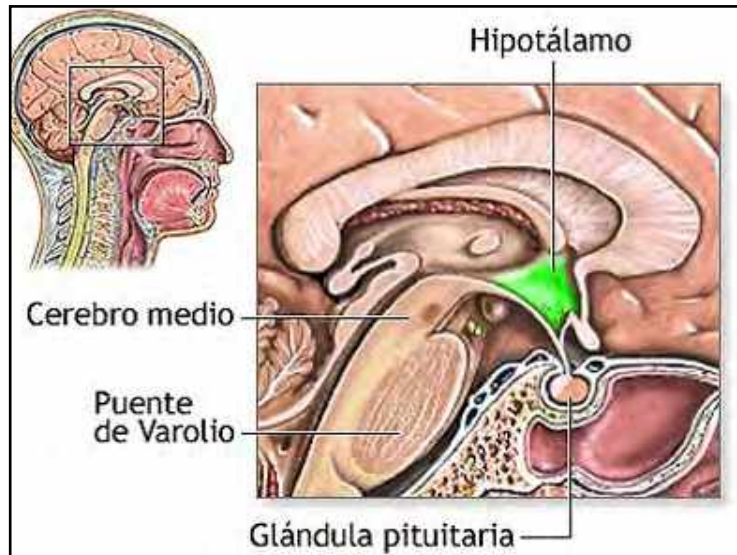


Fig. 26.2. Glándula pituitaria (nml.nih.gov/medlineplus/Spanish).

La hipófisis está localizada en la zona central de la base del cerebro, en una concavidad del hueso esfenoides denominada **silla turca**. Está revestida por la duramadre que le forma una cápsula en la porción intraselar y una cubierta superior o **diafragma selar** por donde transcurre el **tallo infundibular** que la une al cerebro. En el humano, mide unos 13 mm en sentido transversal, 9 mm en su diámetro antero-posterior y 6-9 mm de alto. Pesa 500 a 900 mg en el adulto, con incremento en los períodos de gestación/lactancia y durante los procesos patológicos (hiperplasia/tumores).

En la Fig. 26.3 se presenta la *fosa hipofaria* o *silla turca* del esfenoides.

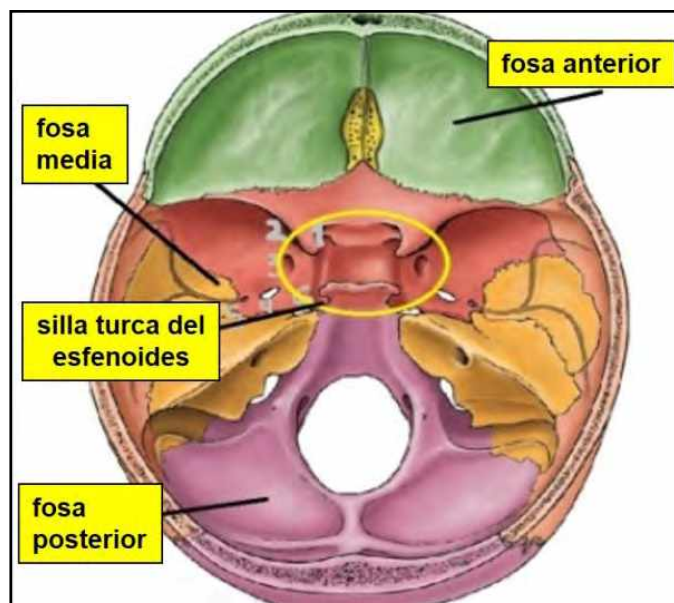


Fig. 26.3. Silla turca en el hueso esfenoides (www.slideshare).

**Silla turca o fosa hipofárica: hipófisis intraselar:** presenta los *lóbulos anterior, intermedio y posterior*. La **hipófisis supraselar** contiene el tallo hipofárico con el tallo infundibular y la *pars tuberalis*.

Las relaciones de la fosa hipofárica son:

- *Inferior:* senos esfenoidales y techo de rinofaringe.
- *Anterior:* parte superior del seno esfenoidal, canal óptico y duramadre con el plexo venoso subpituitario.
- *Posterior:* fosa cerebral posterior ocupada por la protuberancia anular.
- *Superiores:* diafragma selar, tallo hipofárico y quiasma óptico.
- *Caras laterales:* senos cavernosos con carótida interna.

La hipófisis presenta dos regiones (**Fig. 26.4 A-B**):

**A. Adenohipófisis (AH):**

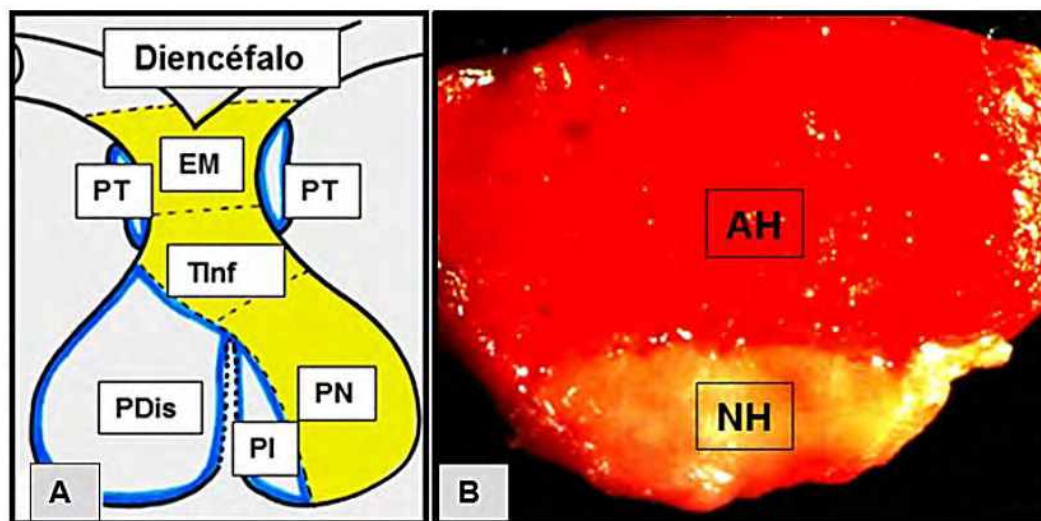
- a) Lóbulo anterior o *pars distalis* (PDis).
- b) Lóbulo intermedio o *pars intermedia* (PI).
- c) Lóbulo infundibular/tuberal o *pars tuberalis* (PT).

El hipotálamo regula la secreción de las hormonas adenohipofáricas mediante *factores liberadores o inhibidores hipotalámicos* que llegan a través del *sistema porta*.

**B. Neurohipófisis (NH):**

- d) Eminencia media (EM).
- e) Tallo infundibular (TInf).
- f) Lóbulo posterior o *pars neural* (PN).

La *neurohipófisis* envía *neurohormonas* al torrente sanguíneo: *hormona antidiurética y oxitocina*, secretadas a nivel de los núcleos hipotalámicos supraóptico y paraventricular.



**Fig. 26.4 A-B. Regiones hipofáricas.** A. PDis: *pars distalis*, PI: *pars intermedia*, PN: *pars neural*, PT: *pars tuberalis*, TInf: tallo infundibular, EM: eminencia media. B. AH: adenohipófisis y NH: neurohipófisis. (Glándula hipofárica: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

**2. Histología hipofárica:**

En la **Figura 26.5** se muestra la microscopía de las regiones hipofáricas en las que señala:

- *Pars distalis.*
- *Pars neural.*
- *Pars intermedia.*

Además, se marca la hendidura de la bolsa de Rathke.

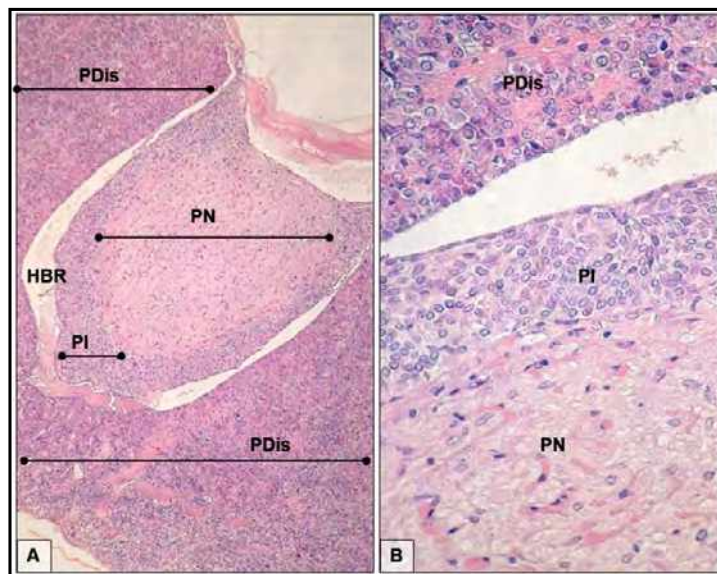


Fig. 26.5. Regiones hipofisarias: PDis: *pars distalis*, PI: *pars intermedia*, PN: *pars neural*, HBR: *hendidura bolsa de Rathke*. (Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

### A. Adenohipófisis:

**I. Pars distalis:** las poblaciones celulares se estudiaron primero mediante diferentes colorantes, luego por marcaciones inmunohistoquímicas y ultraestructurales. La pituitaria ya no se considera una glándula que responde de modo simple a un regulador externo, sino que memoriza información y se adapta constituyendo una red coordinada.

Los diversos tipos celulares se disponen en *nidos o cordones*, existiendo una rica red de capilares sinusoides. Su histofisiología se presenta en el **cuadro 26.2**.

Cuadro 26.2. Histofisiología de las poblaciones adenohipofisarias.

Hormona	Población	Función
<b>GH</b>	Somatotropa Mamosomatotropa	Estimula la síntesis proteica y la lipólisis. <b>Induce crecimiento huesos-músculos.</b> Libera somatomedinas (IGF-I). Induce el crecimiento tisular.
<b>PRL</b>	Lactotropa Mamosomatotropa	Promueve la lactancia. Favorece absorción intestinal de calcio Moviliza calcio a nivel óseo.
<b>FSH</b>	Folículo­tropa	Estimula la gametogénesis.
<b>LH</b>	Luteinizante	Favorece la ovulación. Madura el cuerpo lúteo. Estimula la esteroidogénesis y secreción de andrógenos.
<b>TSH</b>	Tirotrópica	Estimula folículos tiroideos: T3-T4.
<b>ACTH</b>	Corticotropa	Estimula secreción de glucocorticoides y gonadocorticoides.

A. Poblaciones cromófilas:

1. Población somatotropa:

a) **Microscopía de luz:** sus células son las más voluminosas (12-16  $\mu\text{m}$ ) y presentan forma ovoidea. Constituyen la población más numerosa: 50% en machos y 30% en hembras. Secretan *hormona de crecimiento (GH)*, proteína de PM 21.500 Da. Su localización es difusa, de modo que el muestreo al azar resulta representativo. Presentan núcleos redondeados y citoplasma acidófilo (Fig. 26.6). Con orange G se ven anaranjadas.

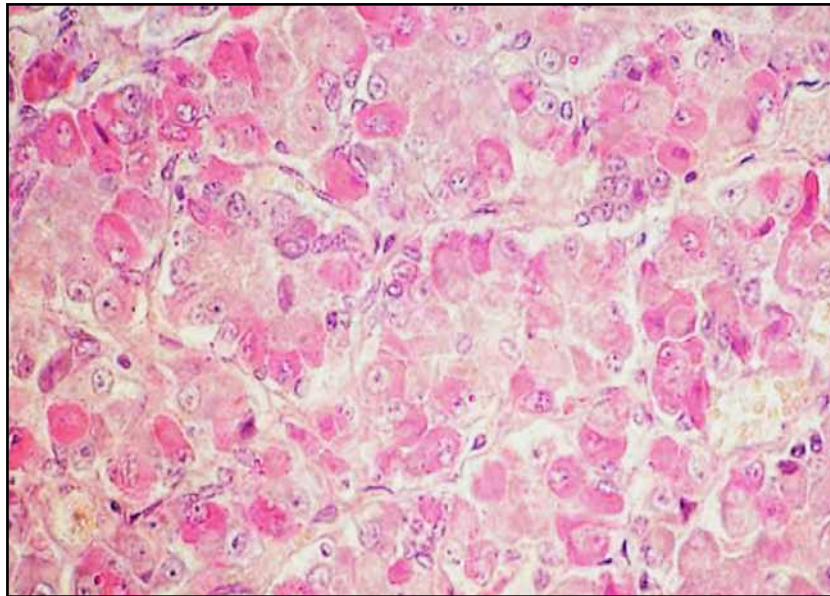


Fig. 26.6 *Pars distalis*. Células somatotropas: acidófilas (H-E x 400). (Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

b) **Técnicas inmunohistoquímicas (IHQ):** somatotropas con patrón citoplasmático granular difuso ocre con diaminobencidina (DAB) y reacción (GH) - anti-GH (Fig. 26.7).

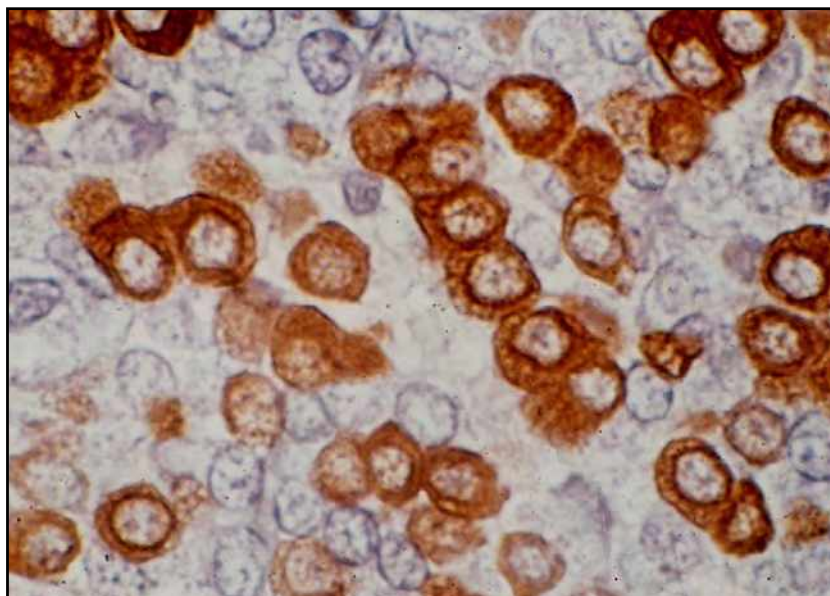


Fig. 26.7 Células GH positivas (EnVision peroxidasa, anti-GH x 1.000). (Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

## 2. Población lactotropa:

a) **Microscopía de luz:** se detecta un 40% de lactotropas en hembras y un 20% en machos. Las células son pequeñas (diámetro 12-14  $\mu\text{m}$ ), de forma poligonal alargada y presentan cortas prolongaciones. La distribución es difusa, aunque predominan en las regiones póstero-laterales de la *pars distalis*. Secretan *prolactina* (PRL), una proteína de PM 23.500 Da. Algunas células tienen gran número de gránulos secretorios; otras muestran gránulos dispersos y una extensa zona golgiana bien delimitada. Sus núcleos son centrales y grandes y contienen un nucléolo voluminoso. Con H-E se ven acidófilas y con orange-G se tiñen de color naranja como las somatotropas (fig. 26.8).

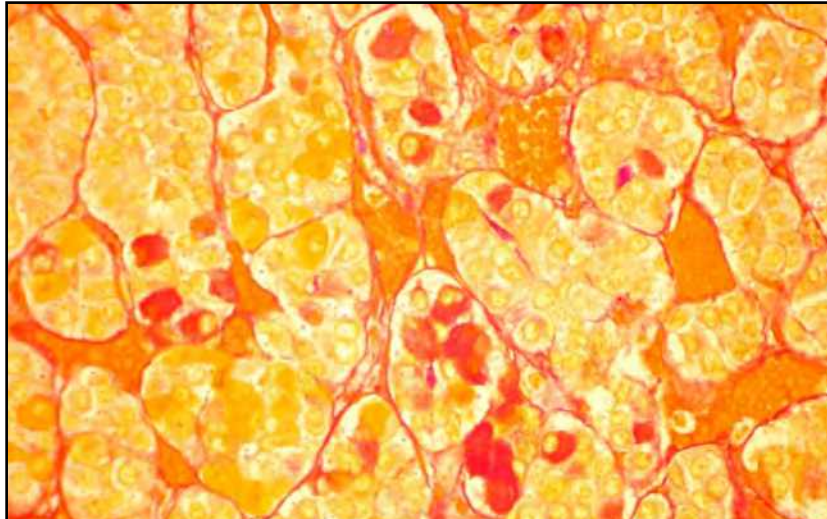


Fig. 26.8. Células lactotropas orangiófilas (PAS-Orange x 1.000). (Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

b) **Técnicas inmunohistoquímicas:** las células lactotropas muestran un patrón granular citoplasmático ocre con (PRL) - (anti-PRL). (fig. 26.9).

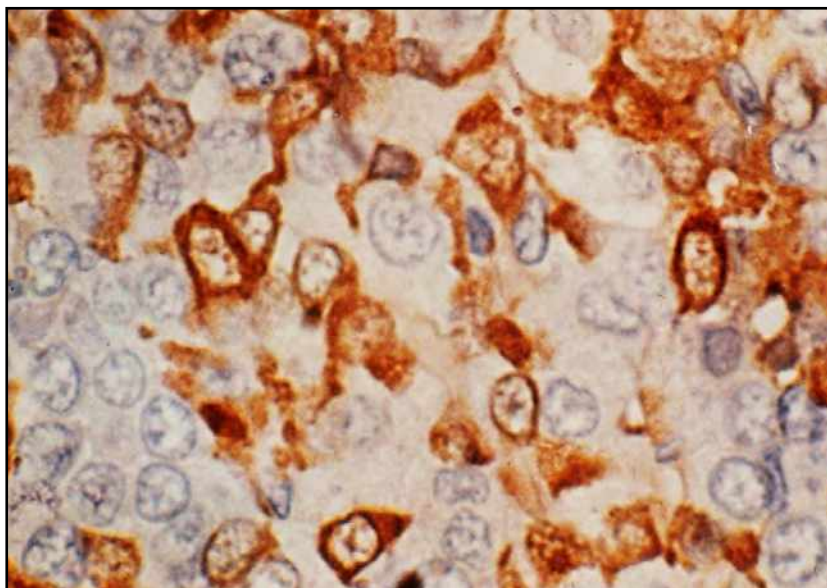
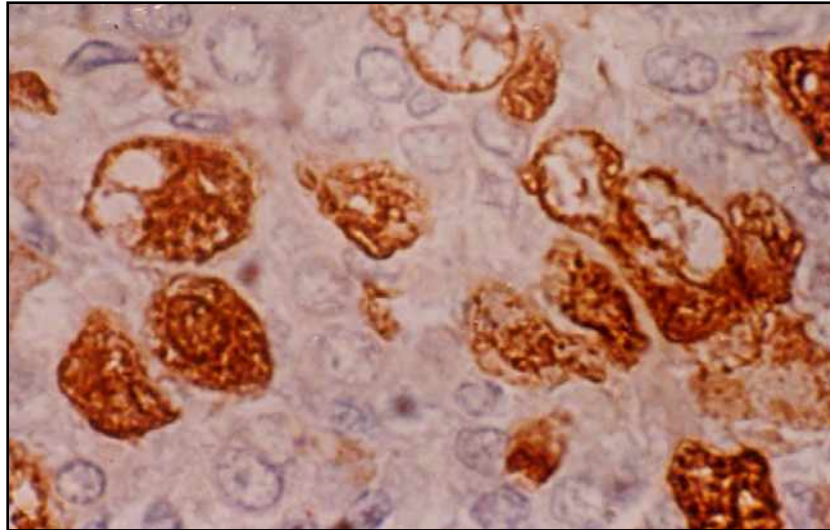


Fig. 26.9. Células PRL positivas (EnVision peroxidasa, anti-PRL x 1.000). (Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

### 3. Población folículo­tropa:

a) **Microscopía de luz:** junto con la población luteinizante constituyen un 10% de la población adenohipofaria. Secretan *hormona folículo-estimulante (FSH)*, una glicoproteína de PM 31.500 Da. Son esféricas, diámetro promedio: 15  $\mu\text{m}$  y núcleo redondeado y, a menudo, excéntrico. Se distribuyen en grupos irregulares en toda la *pars distalis*, con tendencia a la localización periférica ventral. Las células son basófilas con H-E, PAS+, azul alciano+ y con el tetracromo de Herlant se tiñen de azul claro.

b) **Técnicas inmunohistoquímicas:** células redondeadas con cierto grado de vacuolización citoplasmática y núcleos esféricos. Unión del antígeno (FSH) - (anti-FSH) (**fig. 26.10**).

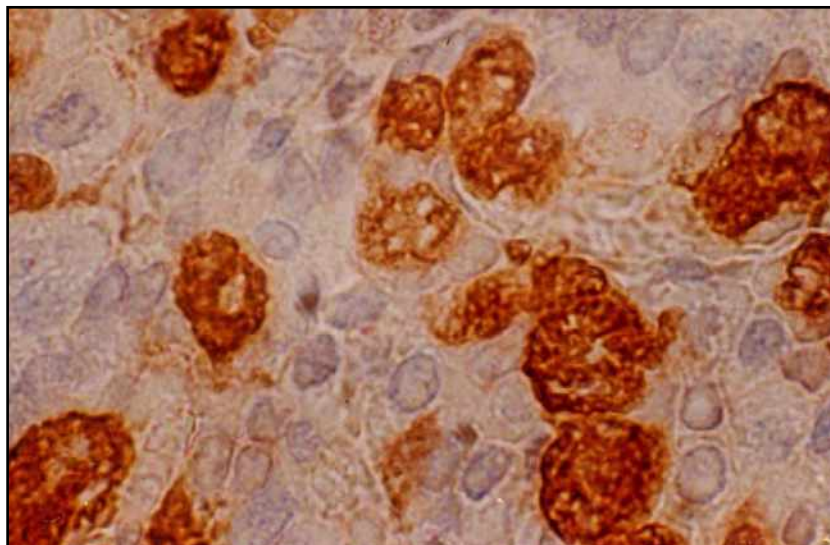


**Fig. 26.10. Células FSH positivas** (EnVision peroxidasa, anti-FSH x 1.000). (Glándula hipofaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

### 4. Población luteinizante

a) **Microscopía de luz:** representan un 10%. Secretan *hormona luteinizante (LH)*, una glicoproteína de PM 30.000 Da. Tienen distribución irregular. Presentan aspecto vacuolar. Tamaño: 9  $\mu\text{m}$ . Se ven basófilas con H-E; azul alciano+, PAS+, Herlant: color púrpura.

b) **Técnicas inmunohistoquímicas:** son células redondeadas con cierto grado de vacuolización citoplasmática. La reacción es (LH) y (anti- fracción  $\beta$  de LH) (**fig. 26.11**).



**Fig. 26.11. Células LH positivas** (EnVision peroxidasa, anti-LH x 1.000). (Glándula hipofaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).



## 5. Población tirotrópa

**a) Microscopía de luz:** constituyen la población menos numerosa (< 5% del total) y secretan *tirotrófia* (TSH), una glicoproteína de PM 28.000 Da. Miden 10 µm y se localizan principalmente en la zona ventro-medial de la *pars distalis*. Son poligonales y presentan núcleos esféricos. Con H-E aparecen basófilas. Son azul alciano+ y PAS+, con aldehído-fucsina dan tinción violeta y con tetracromo de Herlant se tiñen de azul intenso (Fig. 26.12).

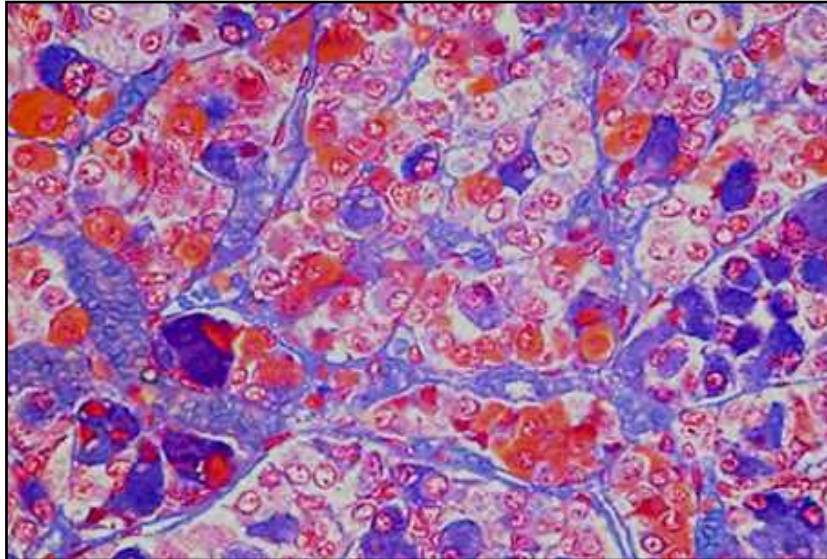


Fig. 26.12. Células tirotrópicas (tetracómico de Herlant: azul intenso, x 800). (Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

**b) Técnicas inmunohistoquímicas:** se inmunomarcán como células angulares poligonales. Las granulaciones del patrón citoplasmático difuso muestran especificidad ante el antígeno (TSH) - (anti-TSH) (Fig. 26.13).

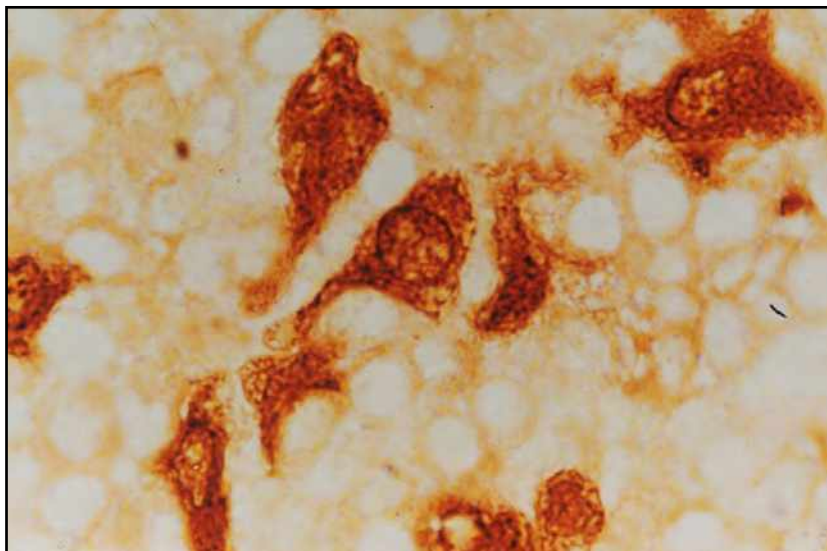


Fig. 26.13. Células TSH positivas (EnVision peroxidasa, anti-TSH x 1.000). (Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

## 6. Población corticotropa

a) **Microscopía de luz:** constituyen el 15 a 20% de la población de la *pars distalis* y secretan *corticotrofia* (ACTH), proteína de PM 4.507 Da, obtenida por escisión del precursor de la proopiomelanocortina (POMC).

Predominan en la zona centro-dorsal de la *pars distalis*. Son globulares con cortas prolongaciones y tienen un diámetro de 12-14  $\mu\text{m}$ . Presentan núcleos algo excéntricos. Son basófilas con H-E, PAS+ y con tetracromo de Herlant se tiñen de azul intenso.

A fin de diferenciar tirotropas de corticotropas se puede hacer una hematoxilina plúmbica que las permite ver de color púrpura (Fig. 26.14).

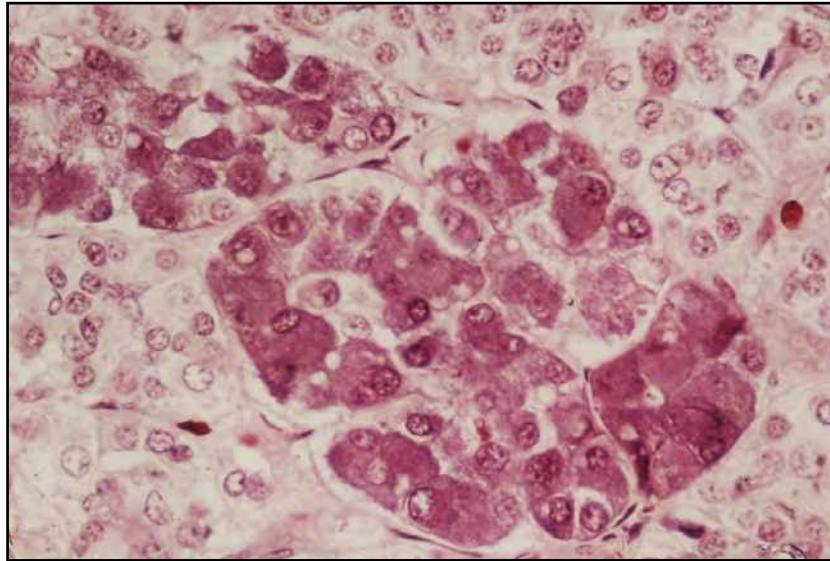


Fig. 26.14. Células corticotropas positivas (hematoxilina plúmbica x 1.000). (Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

b) **Técnicas inmunohistoquímicas:** se detectan como células positivas irregulares con prolongaciones cortas y sus gránulos secretorios se inmunomarcán mediante (ACTH) - (anti-ACTH) (Fig. 26.15).

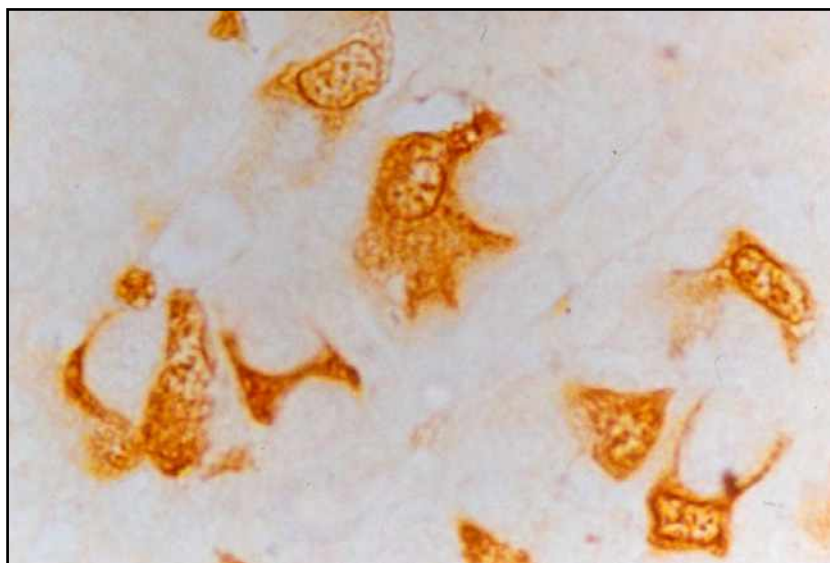


Fig. 26.15. Células ACTH positivas (EnVision peroxidasa, anti-ACTH x 1.000). (Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

## B. Población cromófoba:

a) **Microscopía de luz:** representan un 50% respecto a las células cromófilas y se las ve irregulares, con ausencia de gránulos secretorios. Pueden ser estadios iniciales de células granulares con escasos gránulos o estadios involutivos terminales.

No se tiñen frente a los diversos colorantes utilizados para explorar los distintos tipos celulares cromófilas.

b) **Técnicas inmunohistoquímicas:** resultan negativas debido a la escasez o ausencia de gránulos secretorios.

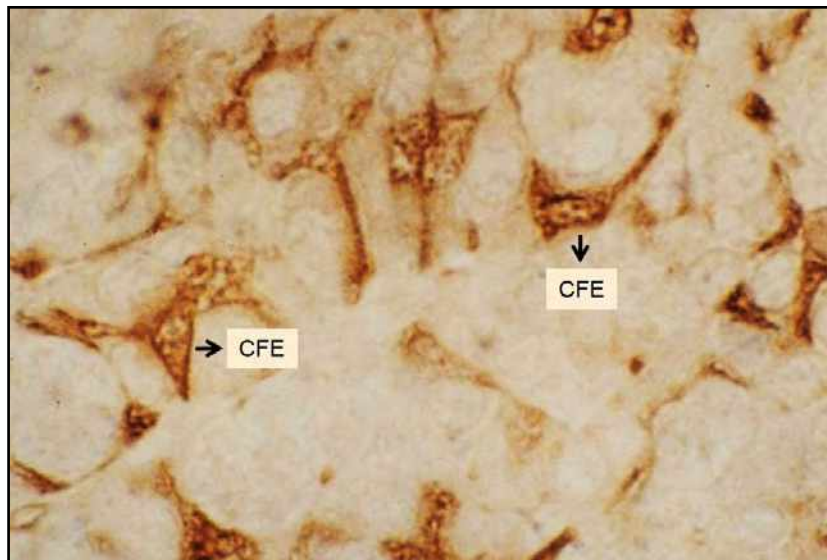
## 7. Población folículo-estelar:

a) **Microscopía de luz:** pertenecen al grupo de las células cromófilas agranulares, ya que no se tiñen con los colorantes marcadores de células cromófilas. Cumplen *funciones tróficas y fagocíticas*, secretan *interleuquina 6 (IL6)* y son *presentadoras de antígenos* porque expresan en su superficie el complejo mayor de histocompatibilidad II (CMHII).

b) **Técnicas inmunohistoquímicas:** se ven como células estrelladas irregulares con largas prolongaciones que envuelven a las células secretorias vecinas y presentan reacción al anticuerpo proteína S<sub>100</sub> y a la GFAP (proteína gliofibrilar ácida). Se relacionan con las células secretorias ya que tendrían acción paracrina.

Las FE cumplen *funciones de soporte, metabolismo, transporte macromolecular, fagocitosis, agentes de paracrinia y células madre*. Secretan factores de crecimiento fibroblástico (FGF) y endotelial vascular (VEGF) e interleuquina 6 (IL-6) y se ha sugerido la posibilidad de que constituyan un tipo de *célula madre* con potencialidad para diferenciarse en células endocrinas.

En la **figura 26.16** se observan células *folículo-estelares* (CFE) sin gránulos secretorios y con largas prolongaciones estelares que se internan entre las células secretorias para regular su secreción. Sus folículos sólo se ven en microscopía electrónica.



**Fig. 26.16.** Células S100+ (Células folículo-estelares: CFE) (EnVision peroxidasa, anti-S100 x 1.000). (Glándula hipofisiaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

**Células multihormonales:** la pituitaria anterior contiene células multihormonales que almacenan y secretan diferentes hormonas bajo la influencia de las hormonas hipotalámicas.

Las *células mamosomatotropas* almacenan de modo simultáneo **GH** y **PRL**.

Se han documentado *corticotropas multihormonales* con ACTH y otras hormonas.

Luego de la *tirodectomía* se observan células con **TSH** y **GH**.

Se han comunicado múltiples receptores en las células pituitarias: gonadotropas con receptores de hormona liberadora de GH (GHRH) y somatotropas con receptores de hormona liberadora de LH (LHRH).

Se pueden detectar células multihormonales:

- PRL-GH.
- GH-LH/FSH.
- FSH/LH-ACTH.
- FSH/LH-TSH.
- FSH/LH-PRL.

Ver **cuadro 26.3** donde se muestran las combinaciones más frecuentes y su número.

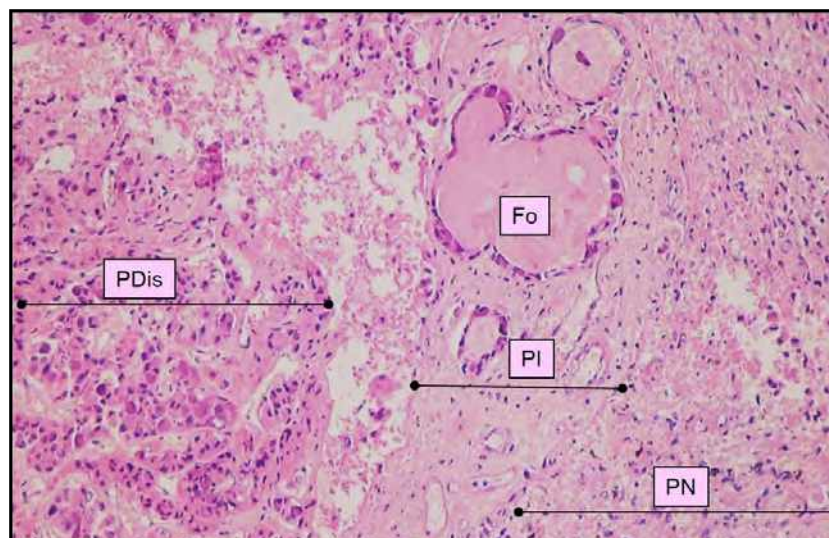
Cuadro 263. Células multihormonales en la pituitaria anterior.

ACTH	TSH	GH	PRL	LH/FSH	Número
		X	X		Abundante
X	X			X	Abundante
X				X	Detectable
X		X			Escaso
X			X		Escaso
X	X				Escaso

## II. Pars intermedia:

En mamíferos se hallan células epiteliales grandes y poligonales. Secretan *pro-opiomelanocortina* (POMC) que se escinde para dar *lipotropia* ( $\beta$ -LPH) y dos formas ( $\alpha$  y  $\beta$ ) de *hormona estimulante de melanocitos* (MSH). En anfibios y reptiles, la MSH produce oscurecimiento de la piel y en mamíferos induciría la síntesis de melanina.

En la **figura 26.17** se observa una *pars intermedia* rudimentaria que muestra *foliculos* de diferente tamaño, con paredes revestidas por células epiteliales (cromóforas-basófilas) y coloide central. En la imagen se señalan la *pars nervosa* y la *pars distalis*.

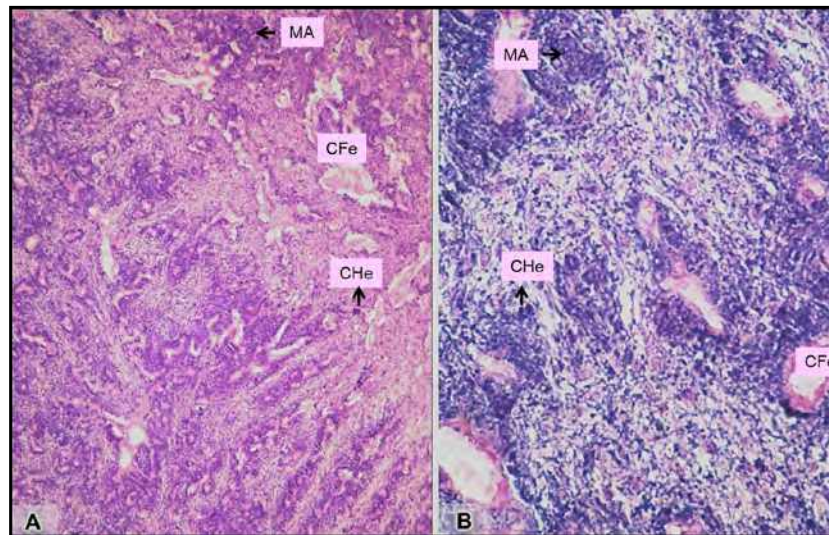


**Fig. 26.17.** Pars intermedia (PI). Pars neural (PN). Pars distalis (PD). Foliculos (Fo) (H-E x 600). (Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

**III. Pars tuberalis:** presenta cordones celulares secretorios longitudinales con una red capilar ricamente ramificada. Predominan las células gonadotropas y, en menor número, se ven corticotropas, ti-

rotropas y células FE. Se observan algunos nidos de células escamosas, a partir de los cuales pueden desarrollarse quistes.

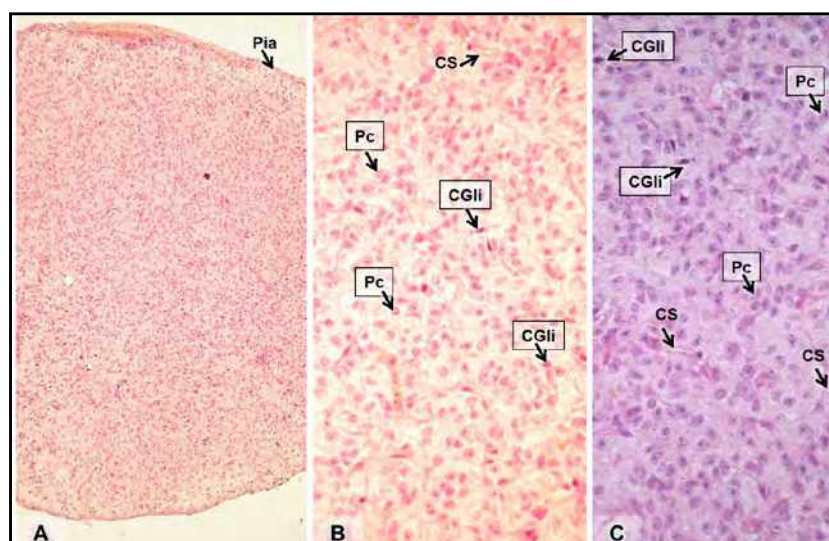
**IV. Pars neural:** los núcleos hipotalámicos *supraóptico* y *paraventricular* neurosecretan **oxitocina** y **hormona antidiurética**. Sus axones amielínicos forman el *haz hipotálamo-hipofario* que llega a la *pars nervosa* pituitaria donde las hormonas se almacenan y liberan. En el trayecto axonal se presentan los *cuerpos de Hering* (neurocrinia). Hay *frans nerviosas* amielínicas, cuerpos esféricos basófilos: *cuerpos de Hering* que acumulan gránulos secretorios y *material almacenado* basófilo en contacto con *capilares fenestrados* (Fig. 26.18).



**Fig. 26.18 A-B. Pars neural.** CHe: cuerpos de Hering, MA: material almacenado; CFe: capilar fenestrado (hematoxilina crómica: A. x 200. B. x 600). (Glándula hipofaria: morfología normal y patológica, Cónsole GM, 2017).

## 2. Pineal (epífis) (Fig. 26.19 ABC):

Ubicada en el centro del cerebro. **Estroma:** *armazón reticular* y *tabiques conectivos* que forman lóbulos incompletos. **Parénquima:** muestra *pinealocitos* secretores de **melatonina** (*hormona de la oscuridad*) y *células gliales*. En humanos regula los *ciclos circadianos* (luz-oscuridad) y en animales la *estacionalidad reproductiva*.



**Fig. 26.19 ABC. Pineal.** En A se muestra una panorámica con la glándula pineal cónica envuelta en *piamadre* (Pia). B-C: se observan cordones de *pinealocitos* (Pc) secretores de melatonina y escasas *células gliales* (CGli) elongadas de tipo astrocítico. Se ven *capilares sanguíneos* (CS).

A y B. Azán 100x y 400x. C. H-E 400x. (Atlas de Histología. Cónsole GM, Vidal S, 2016).

**3. Timo:** órgano linfopitelial *primario*, ubicado en el mediastino anterosuperior, que involuciona en la pubertad y permite la *diferenciación de los linfocitos T* (colaboradores: CD4+ y citotóxicos: CD-8+). Secreta hormonas tímicas: **timulina, timopoyetina, timosina e interleuquinas** que determinan la maduración de los linfocitos T.

El timo se muestra muy activo en los períodos neonatal y preadolescente. En la adolescencia, el timo empieza a atrofiarse y el estroma tímico es reemplazado por tejido adiposo. No obstante, la formación de linfocitos continúa durante toda la vida adulta. Está compuesto de **dos lóbulos** y un **istmo** (Fig. 26.20).

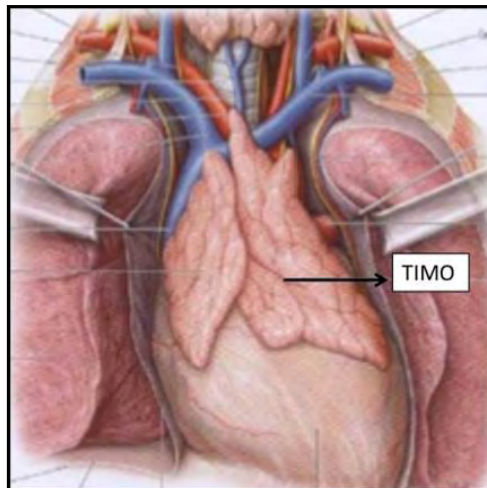


Fig. 26.20. Timo (slideshare).

**Estroma:** *armazón reticular y cápsula conectiva* que emite *tabiques* formadores de *lobulillos* incompletos. **Parénquima:** con *seudolobulillos*. Presenta: *linfocitos* en desarrollo que se denominan *timocitos*, de origen hematopoyético y *células retículoepiteliales* (CRE). Las **CRE son** secretoras de hormonas tímicas: **timulina, timopoyetina, timosina y citoquinas** (interleuquinas: IL1, 6, 7 y 15). Los *capilares sanguíneos corticales* están rodeados por *prolongaciones de CRE* constituyendo la *barrera hematotímica*.

La **figura 26.21** muestra una **corteza** periférica con predominio de *timocitos* basófilos de núcleos hiperromáticos y una médula con numerosas CRE.

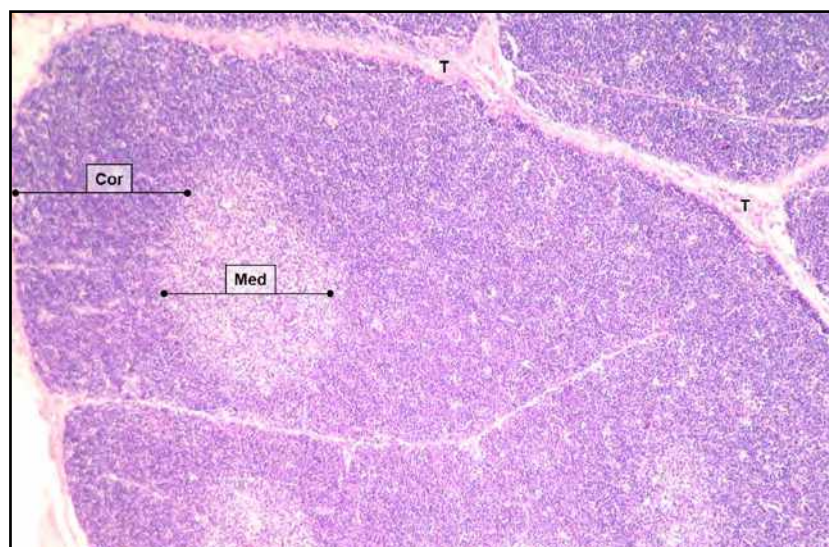
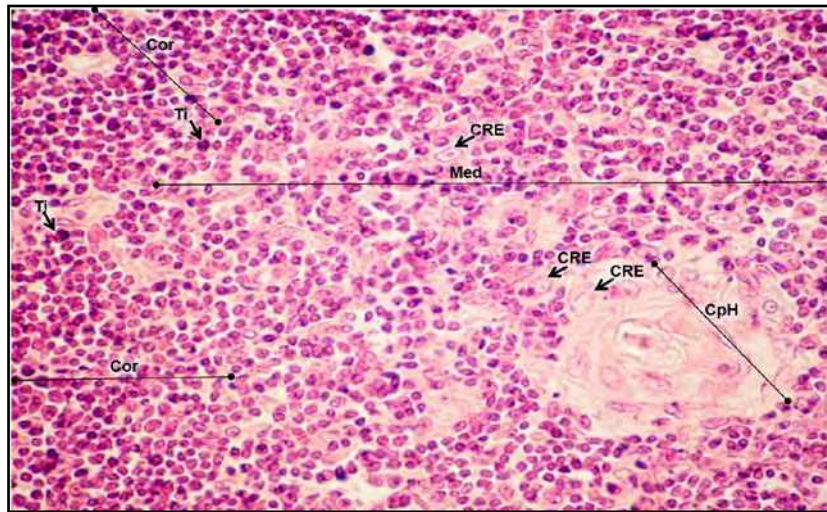


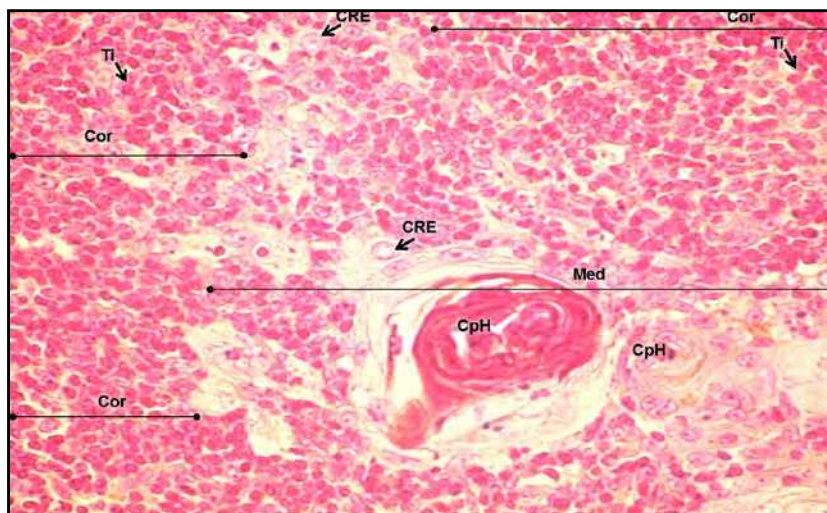
Fig. 26.21. Corteza y médula tímica. Trabéculas (T); corteza → (Cor); médula (Med). H-E 300x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016).

En la **figura 26.22** se ve *corteza* con *timocitos*, *médula* con *CRE* claras y un *corpúsculo de Hassall* con *CRE* (tipo VI) eosinófilas dispuestas en forma concéntrica que sufren queratinización central con gránulos de queratohialina.



**Fig. 26.22. Timo.** Corteza (Cor) con predominio de *timocitos* → (Ti) y *médula* (Med) con *CRE* y un *corpúsculo de Hassall* (CpH). H-E 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016).

Se observa *corteza* con *timocitos*, *médula* con *CRE* y *corpúsculos de Hassall* eosinófilos y queratinizados a nivel central (**g. 26.23**).



**Fig. 26.23.** Corteza (Cor) con *timocitos* (Ti) y *médula* (Med) con predominio de *CRE*; *corpúsculos de Hassall* (CpH) eosinófilos. Mallory-Azán 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016).

**4. Tiroides:** presenta dos lóbulos y un istmo. Se ubica en la parte ántero-inferior del cuello.

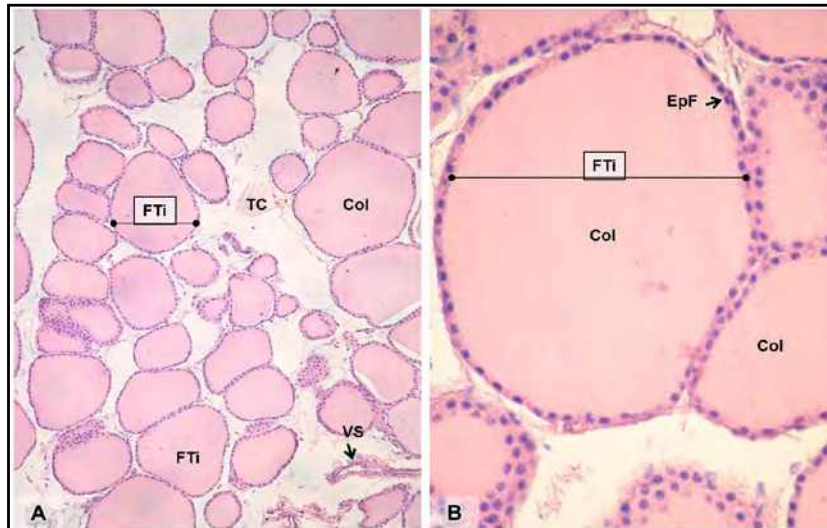
**Estroma:** presenta una *cápsula* y *fios tabiques* conectivos.

**Parénquima:** está formado por *folículos* tapizados por *células foliculares* que secretan las **hormonas tiroideas (T3-T4)** y *coloide* eosinófilo central con tiroglobulina. En la periferia folicular se ven *células parafoliculares* grandes originadas en las crestas neurales.

En la **figura 26.24 A-B** se observan los *folículos tiroideos* revestidos por un *epitelio folicular* que en reposo es simple plano a cúbico y cuando se activa se vuelve cilíndrico. Presentan *coloide* eosinófilo central donde se almacena la **tiroglobulina**.

En el epitelio predominan las *células foliculares* secretoras de las hormonas tiroideas (**T3 y T4**) que regulan el metabolismo basal.

El segundo tipo celular corresponde a las *células parafoliculares* periféricas pero ubicadas dentro de la lámina basal folicular. Son escasas, con núcleos grandes de cromatina laxa y secretan **calcitonina** que desciende la calcemia.

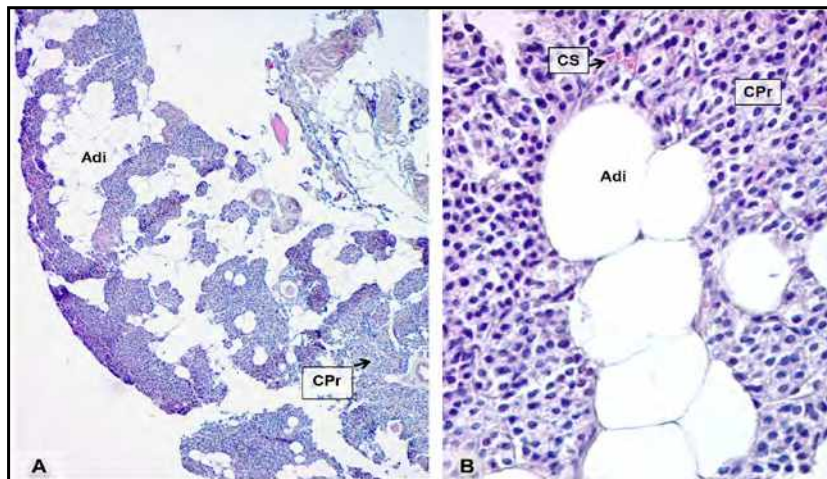


**Fig. 26.24 A-B.** Se observan los *foliculos tiroideos* (FTi) revestidos por un *epitelio folicular* (EpF) y *coloide* (Col) eosinófilo central donde se almacena la tiroglobulina. Se ve *tejido conectivo* (TC) interfolicular y un *vaso sanguíneo* (VS). H-E 300/800x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016).

**5. Paratiroides:** son cuatro y se ubican en la cara posterior de la glándula tiroides. Secretan **parathormona (PTH)** que eleva la calcemia.

**Estroma:** muestra una *cápsula* y *fios tabiques* que forman *lobulillos*.

**Parénquima:** presenta *células principales secretoras de PTH* y *células oxifusas* que son formas involutivas con numerosas mitocondrias en su citoplasma (**Fig. 26.25**).



**Fig. 26.25.** Se muestra tejido paratiroideo con *células principales* (CPr) dispuestas en un patrón difuso, *adipocitos* (Adi) y *capilares sanguíneos* (CS). H-E 200x/500x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016).

**6. Suprarrenales:** están ubicadas en los polos superiores de los riñones.

**Estroma:** está constituido por una *cápsula* y un *armazón reticular*.

**Parénquima:**



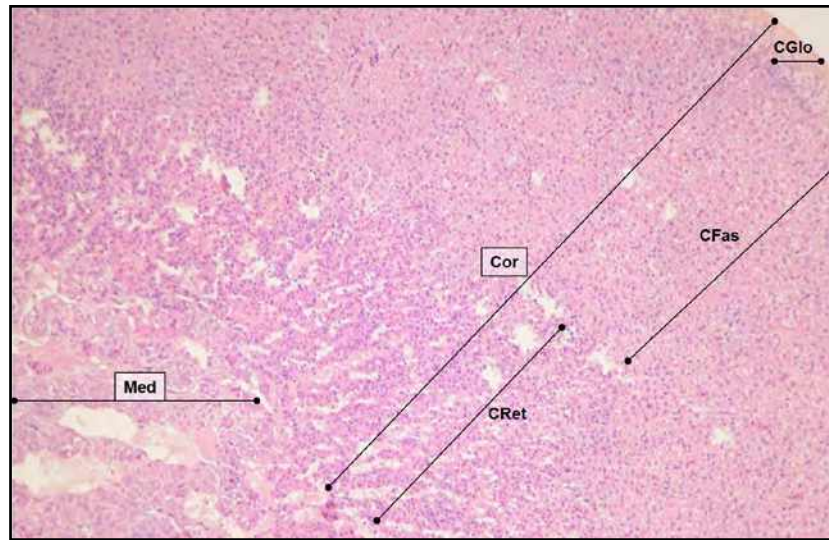
a. *Corteza: capa glomerular*: presenta grupos ovoideos con células cúbicas que secretan **mineralocorticoides** responsables del equilibrio hidrosalino.

*Capa fasciculada*: muestra cordones de células poliédricas con lípidos secretoras de **glucocorticoides** que regulan glucosa y ácidos grasos.

*Capa reticular*: con cordones anastomosados de células pequeñas que secretan **esteroides sexuales**.

b. *Médula*: muestra **células cromafines pálidas y neuronas ganglionares simpáticas** que secretan **adrenalina y noradrenalina**.

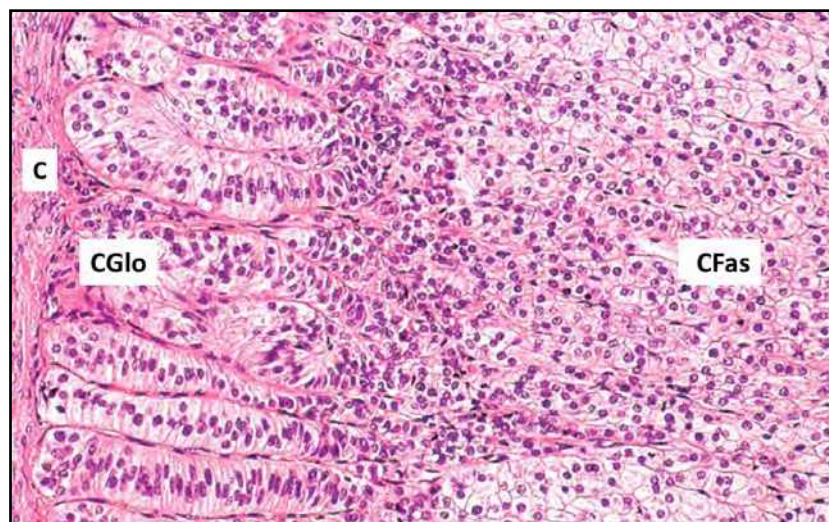
La **figura 26.26** muestra una *corteza* periférica con *capa glomerular*, *capa fasciculada* y *capa reticular* que limita con una *médula* central.



**Fig. 26.26. Adrenal.** Se observa una *corteza* (Cor) periférica con una *capa glomerular* (CGlo), una *capa fasciculada* (CFas) extensa y una *capa reticular* (CRet) que limita con la *médula* (Med).

H-E 300x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016).

En la **figura 26.27** se muestra una *cápsula* de tejido conectivo, una *capa glomerular* y una *capa fasciculada*.

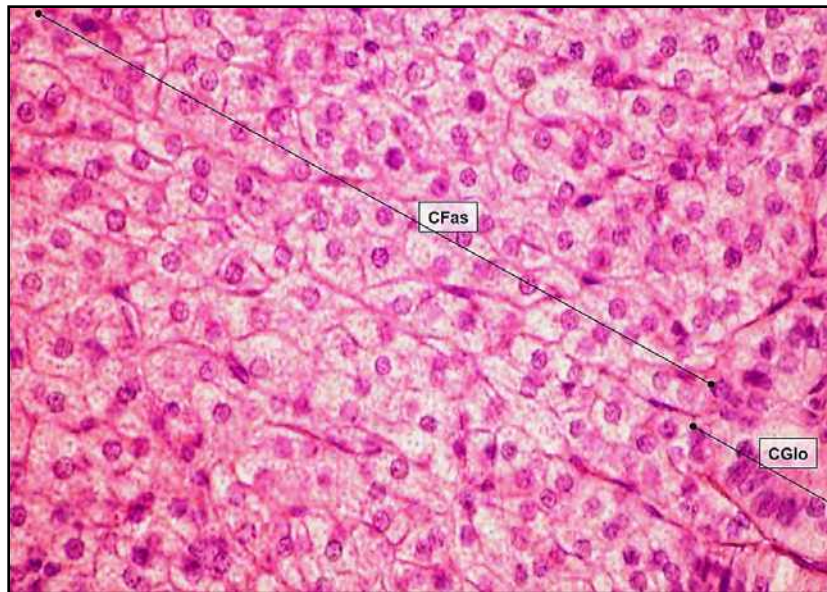


**Fig. 26.27. Adrenal.** Se observa la *cápsula* (C) y las *capas glomerular* (CGlo) y *fasciculada* (CFas).

(Boya Vegue J. Atlas de Histología, 1996).

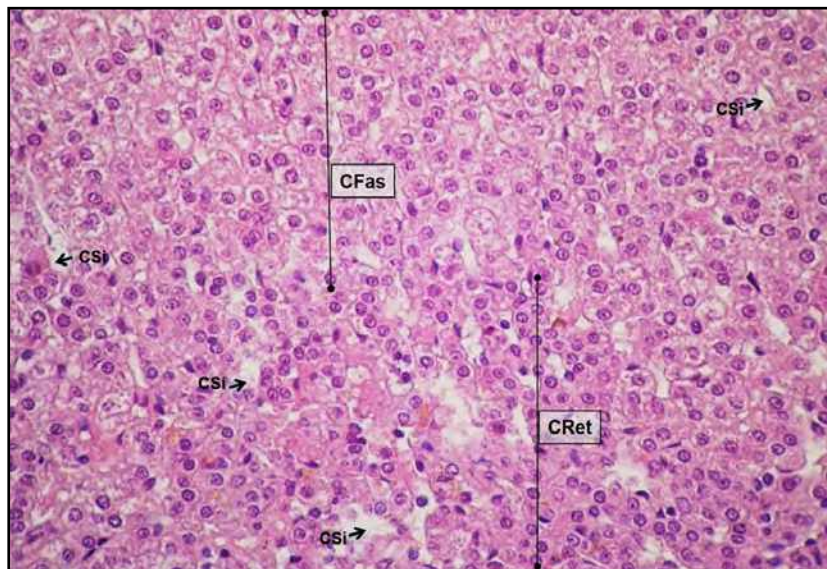
En la **figura 26.28** se observa a la derecha de la imagen un fragmento de la *capa glomerular* .

El resto de la imagen corresponde a la *capa fasciculada* con células poliédricas pálidas de aspecto vacuolado por las inclusiones lipídicas disueltas en el procesado histológico.



**Fig. 26.28. Adrenal.** Se observa una zona reducida de *capa glomerular* (CGlo) y una *capa fasciculada* (CFas) con células de aspecto vacuolado. H-E 600x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016).

En la **figura 26.29** se ve la *capa fasciculada* y la *capa reticular*.



**Fig. 26.29. Adrenal.** Se observan la *capa fasciculada* (CFas) y la *capa reticular* (CRet) que muestra cordones anastomosados con células más pequeñas de núcleos bien teñidos y luces irregulares de *capilares sinusoides* (CSi). H-E 600x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016).

*Zona glomerular:* 15% del espesor.

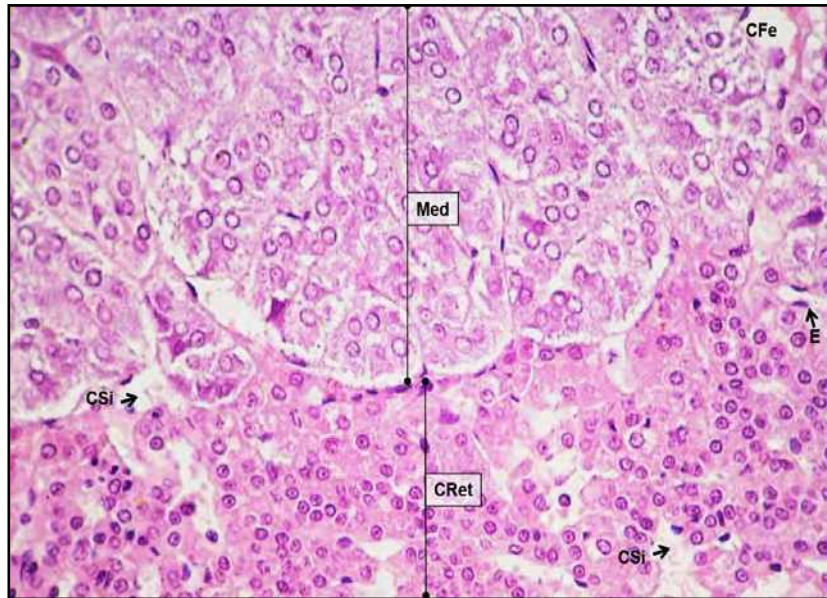
*Zona fasciculada:* 80% del volumen cortical.

*Zona reticular:* 5-7% del espesor.

En la **figura 26.30** se ve una *zona córtico-medular*.

En la corteza profunda se pueden observar los cordones anastomosados que forman la *capa reticular* secretora de gonadoesteroides y las luces de los capilares sinusoides con su endotelio aplanado.

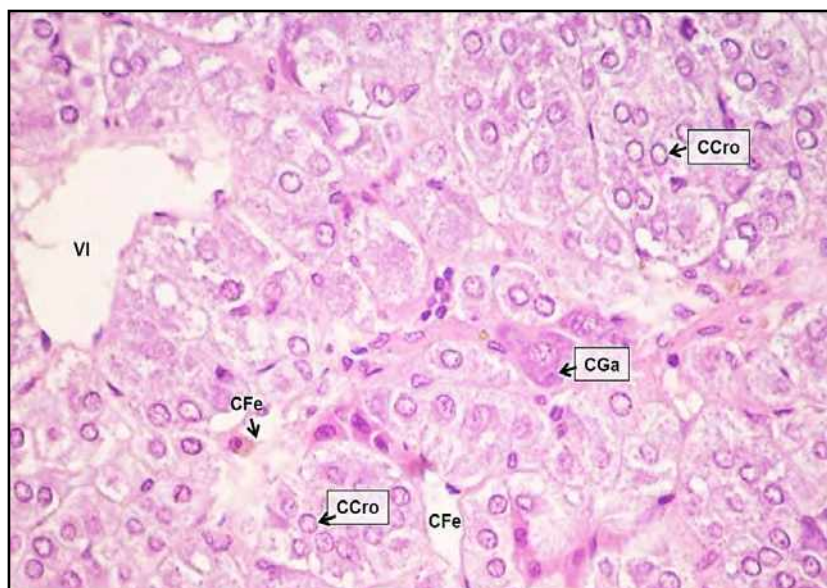
En la médula se ven las *células cromafíes* que forman cúmulos ovoideos y cordones anastomosados. Dichas células son secretoras de catecolaminas: adrenalina y noaradrenalina (simpaticomiméticas: taquicardia, aumento de la tensión arterial, estimulan la glucogenólisis, movilización de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo, aumento de la transpiración, broncodilatación, taquipnea, menor producción de orina). En la imagen también se observa un capilar fenestrado. La células cromafíes captan y descarboxilan precursores amínicos y forman parte del sistema APUD.



**Fig. 26.30. Adrenal.** En la región córtico-medular se ve la *capa reticular* (CRet) y las luces de los *capilares sinusoides* (CSi) con su *endotelio* (E). En la *médula* (Med) se observan células cromafíes secretoras de catecolaminas y se señala un *capilar fenestrado* (CFe). H-E 600x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016).

La **figura 26.31** muestra la médula adrenal con sus dos tipos celulares:

1. *Células cromafíes* con cordones cortos.
2. *Células ganglionares* que son neuronas simpáticas preganglionares que inervan a las células cromafíes. Se ven *vénulas* y *capilares fenestrados*.

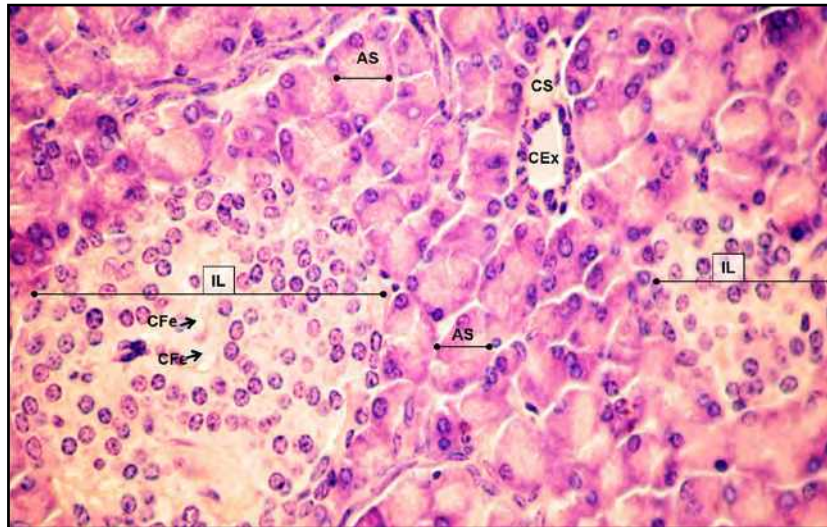


**Fig. 26.31. Adrenal.** Se muestra la médula adrenal con sus dos tipos celulares: 1. *Células cromafíes* (CCro) con cordones cortos. 2. *Células ganglionares* (CGa) que son neuronas simpáticas preganglionares. Se ven *vénulas* (VI) y *capilares fenestrados* (CFe). H-E 800x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016).

7. **Páncreas endocrino:** está formado por los *islotos de Langerhans* que presentan:

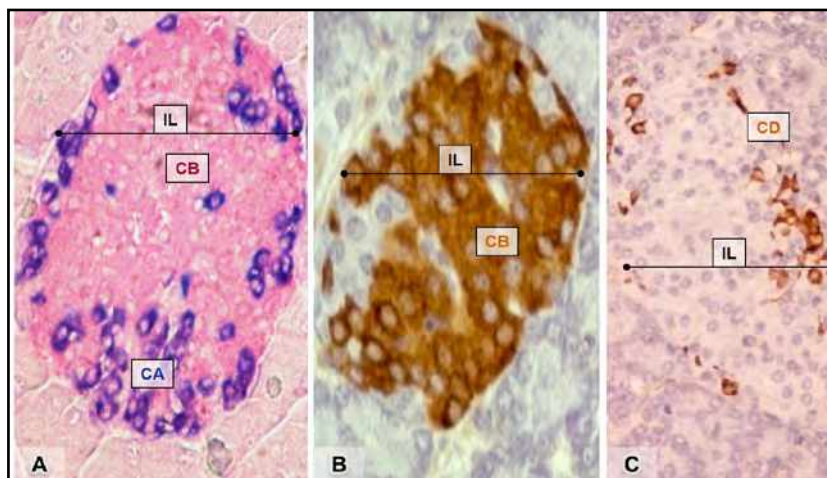
- Células  $\beta$  (CB) centrales  $\rightarrow$  **insulina:** hormona hipoglucemiante.
- Células  $\delta$  (CD) periféricas  $\rightarrow$  **somatostatina:** inhibe células A, B, PP.
- Células  $\alpha$  (CA) periféricas  $\rightarrow$  **glucagón:** hiperglucemiante.
- Células PP (CPP) periféricas  $\rightarrow$  **polipéptido pancreático:** inhibe la secreción del páncreas endocrino y aumenta la motilidad digestiva.

La **figura 26.32** presenta dos *islotos de Langerhans* de diferente tamaño y sus células secretoras poliédricas están cercanas a los numerosos *capilares fenestrados*. Se muestran componentes del páncreas exocrino: *conducto excretor*, *capilar sanguíneo continuo* y *acinos serosos*.



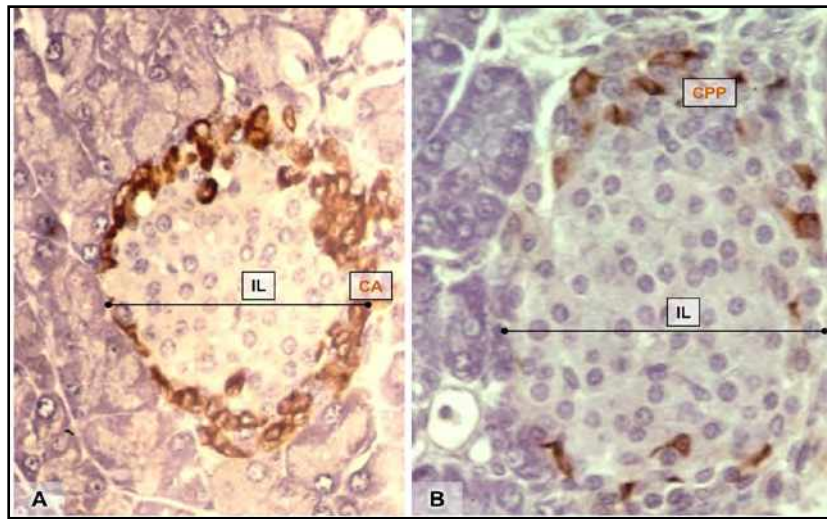
**Fig. 26.32. Páncreas endocrino.** Se observan dos *islotos de Langerhans* (IL) de diferente tamaño y numerosos *capilares fenestrados* (CFe). Además, se ven componentes del páncreas exocrino: *conducto excretor* (CEx), *capilar sanguíneo* (CS) continuo y *acinos serosos* (AS). H-E 600x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016).

En la **figura 26.33 ABC** se ven *islotos de Langerhans* (IL). **A.** Células B (CB): rosadas, centrales: secretan insulina y células A (CA): azules, periféricas: secretan glucagón. **B.** Células B (CB): ocre, centrales: secretan insulina. **C.** Células D (CD): ocre, periféricas: secretan somatostatina.



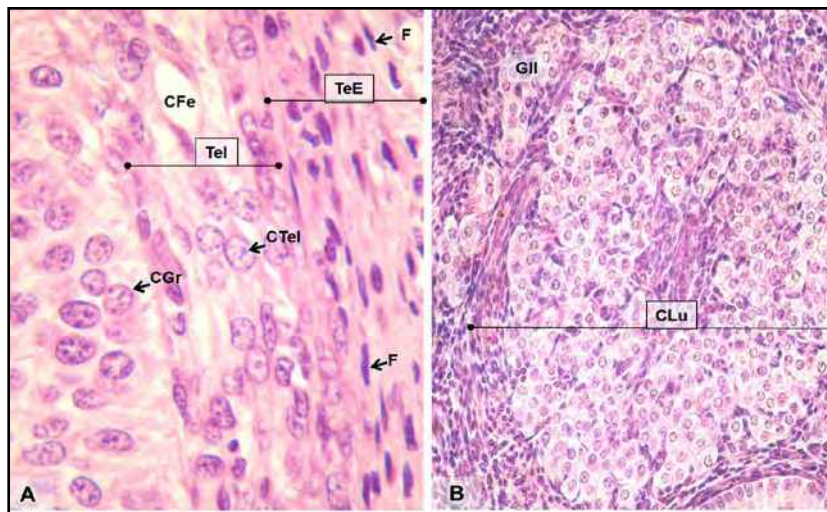
**Fig. 26.33 ABC. Páncreas endocrino.** *Islotos de Langerhans* (IL). **A.** Células B (CB): rosadas, centrales: secretan insulina y células A (CA): azules, periféricas: secretan glucagón. **B.** Células B (CB): ocre, centrales: secretan insulina. **C.** Células D (CD): ocre, periféricas: secretan somatostatina. IHQ: anti-insulina-glucagón-somatostatina. **A.** Cromógeno rojo y azul. **B-C.** Cromógeno ocre DAB 900x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016).

La **figura 26.34 A-B** muestra *islotos de Langerhans* (IL). En **A** se distinguen *células A* (CA) periféricas secretoras de glucagon y en **B** se ven *células PP* (CPP) secretoras de polipéptido pancreático.



**Fig. 26.34 A-B. Páncreas endocrino.** *Islotos de Langerhans* (IL). En **A** se distinguen *células A* (CA) periféricas secretoras de glucagon y en **B** se ven *células PP* (CPP) secretoras de polipéptido pancreático. IHQ: anti-glucagon y anti-PP, cromógeno ocre DAB 900x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016).

#### 8. Gónadas: ovarios: **figura 26.35 A-B:**



**Fig. 26.35 A-B. Ovario.** **A:** pared de un *foliculo maduro* en el que se señalan *células de la granulosa* (CGr), *teca interna* (TeI) y *teca externa* (TeE) con *fibroblastos* (F). En la granulosa se señala un *capilar fenestrado* (CFe). **B:** un *corpo lúteo* (CLu) con *células granuloso-luteínicas* centrales, claras y grandes, mientras que las *células teco-luteínicas* son periféricas, más oscuras y pequeñas. Se ven algunas *glándulas intersticiales* (GI) secretoras de andrógenos. H-E. **A.** 800x y **B.** 600x. (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016).

**A. Foliculo maduro:** *células de la capa granulosa, teca interna y teca externa con fibroblastos.* Las células de la teca interna y de la granulosa secretan **estrógenos** determinando caracteres sexuales secundarios, crecimiento uterino, engrosamiento de la mucosa vaginal, licuación del moco cervical y desarrollo de la glándula mamaria, por vía de aromatización de andrógenos.

**B: Cuerpo lúteo con función endocrina.** Las células granuloso-luteínicas son centrales, claras y grandes. Las células teco-luteínicas son periféricas, más oscuras y pequeñas. Producen **progesterona** que

prepara al útero para la implantación del blastocisto, incrementan la viscosidad del moco cervical y aumentan el desarrollo mamario. Se ven *glándulas intersticiales* secretoras de **andrógenos** que se forman por migración de células tecales internas de folículos atrésicos.

**Testículos:** las *células de Leydig* son secretoras de **testosterona** que estimula la espermatogénesis, favorece la diferenciación de los conductos de Wolf, induce los caracteres sexuales secundarios y regula la secreción de gonadotropías hipofisarias mediante un mecanismo de retroalimentación negativa.

En la imagen se observa un grupo de *células de Leydig* grandes, ácidas, con núcleos ovoideos, entre tres *túbulos seminíferos* (Fig. 26.36).

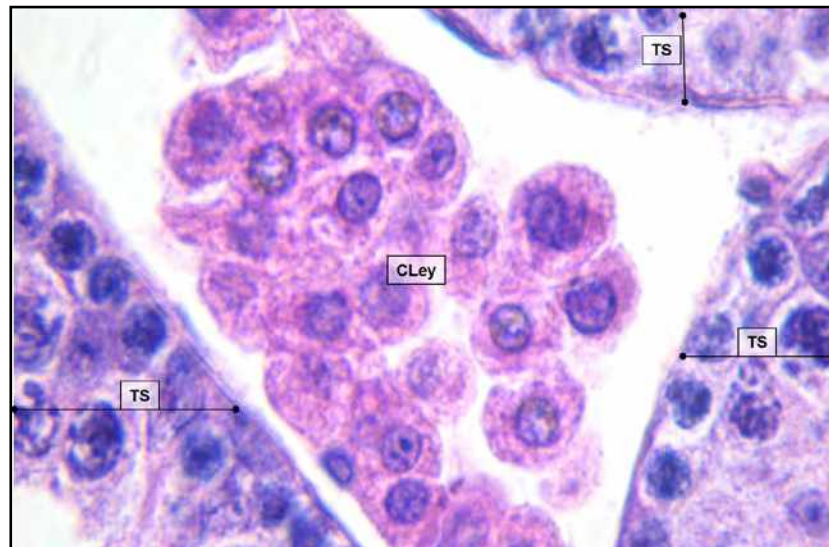


Fig. 26.36. Testículo con un grupo de *células de Leydig* (CLeY) grandes, ácidas, con núcleos ovoideos ubicadas en un tejido conectivo intersticial retraído, entre tres *túbulos seminíferos* (TS). H-E 900x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016).

### 9. Placenta: órgano endocrino que produce:

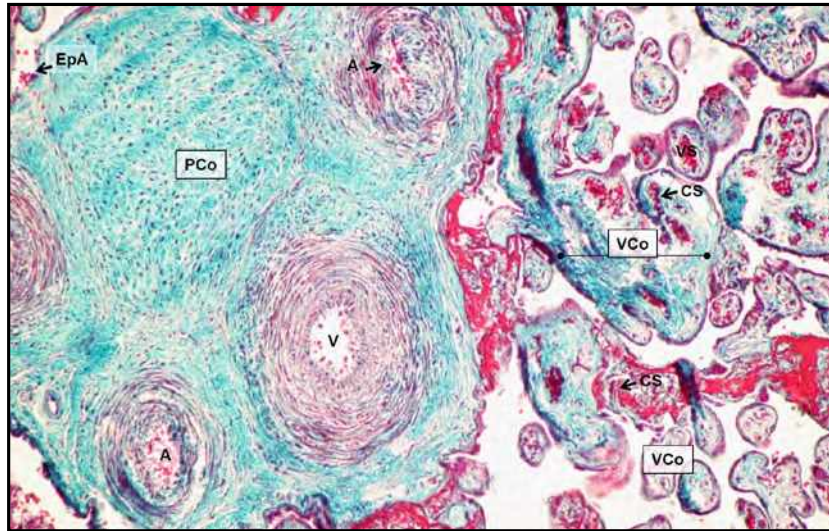
1. *Hormonas similares a las hipofisarias:* *gonadotropía coriónica* (CG) (test de embarazo), *somatotropía coriónica* (CS), *tirotropía coriónica* (CT) y *corticotropía coriónica* (CC).

2. *Hormonas esteroides:* *progesterona* y *estrógenos*.

3. *Hormonas similares a las hipotalámicas:* *hormona liberadora de gonadotropías* (GnRH), *tirotropina* (TRH), *hormona de crecimiento* (GHRH) y *hormona inhibidora de la secreción de GH* (GHI).

4. *Hormonas deciduales:* *prolactina* (PRL), *relaxina* e *inhibina*, *factores insulino-símiles tipo I y II* (IGF-I y II), *factor de crecimiento epitelial* (EGF) y *leptina*, entre otros.

La imagen muestra la placenta del lado fetal. Se observa una *placa coriónica* (PCo) de tejido conectivo que contiene los vasos umbilicales: dos *arterias* y una *vena*. Dicha placa está revestida por *epitelio amniótico* simple cúbico. Las *vellosidades coriónicas* son de tipo terciario (sincitiotrofoblasto, citotrofoblasto involutivo y eje conectivo-vascular) se ramifican y están bañadas por sangre materna. Se observan numerosos *capilares sanguíneos* (Fig. 26.37).

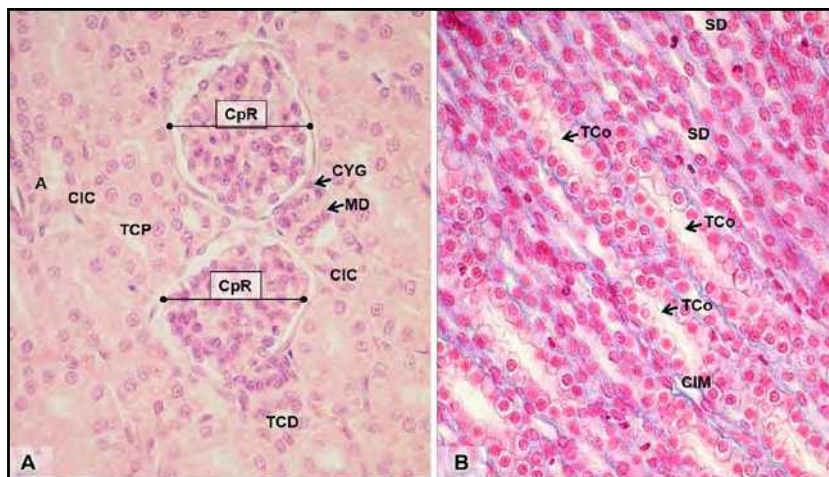


**Fig. 26.37. Placenta: lado fetal.** Se observa una *placa coriónica* (PCo) de tejido conectivo que contiene los vasos umbilicales: dos *arterias* (A) y una *vena* (V). Dicha placa está revestida por *epitelio amniótico* (EpA) simple cúbico. Se ven *vellosidades coriónicas* (VCo) de tipo terciario que están bañadas por sangre materna. Se observan numerosos *capilares sanguíneos* (CS). Gomori 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016).

**10. Riñón: función endocrina renal: conectivo intersticial cortical y medular (Fig. 26.38).**

**A.** Dos *corpúsculos renales* corticales con la *mácula densa* y las *células yuxtaglomerulares* en el polo vascular. Se ve un *túbulo contorneado proximal*, un *túbulo contorneado distal* y una *arteria*. Los espacios intertubulares presentan **conectivo intersticial cortical** laxo cuyos miofibroblastos sintetizan **eritropoyetina (EPO)** → *eritropoyesis*.

**B.** Se ven *túbulos colectores* y *segmentos delgados*. El **conectivo intersticial medular** produce **eicosanoides** que sintetizan **prostaglandinas (PGE2)** con *función vasodilatadora/ reguladora del sodio renal* y *reguladoras de la presión arterial*, junto a la hormona antidiurética (ADH) y la aldosterona.



La **figura 26.38 A-B.** **A.** Dos *corpúsculos renales* (CpR) corticales con la *mácula densa* (MD) y las *células yuxtaglomerulares* (CYG) en el polo vascular. Se señala un *túbulo contorneado proximal* (TCP), un *túbulo contorneado distal* (TCD) y una *arteria* (A). El **conectivo intersticial cortical** (CIC) sintetiza **eritropoyetina (EPO)**.

**B. Túbulos colectores (TCo) y segmentos delgados (SD) y el conectivo intersticial medular (CIM).** A. H-E. B. Mallory-Azán. Ambas 600x (Cónsole y Vidal. Atlas de Histología, 2016)

## 11. Sistema neuroendocrino difuso (SNED) (cuadro 26.3)

Cuadro 6.3. Neuropeptidos del sistema endocrino difuso

Activina	Aumenta FSH e inhibe PRL-GH.
Angiotensina II	Aumenta presión arterial y libera aldosterona.
Bombesina	Regula temperatura.
Colecistokinina (CCK)	Estimula contracción vesicular y flujo biliar, aumenta secreción de enzimas pancreáticas, regula saciedad e ingesta de líquidos.
Encefalinas	Modulan vías adrenérgicas.
Endorfinas	Mejoran el ánimo. Regula: reproducción, temperatura, dolor.
Endotelina (ET-1)	Liberación de vasopresina y de gonadotrofinas. Inhibición de PRL. Potente vasoconstrictor.
Enteroglucagon	Inhibe secreción de HCl y retrasa vaciado gástrico.
Eritropoyetina	Estimula la producción de hematíes en la medula ósea.
Factores de crecimiento	Moduladores de producción/secreción de hormonas hipofisarias. IGF-1: acción periférica de GH.
Foliestatina	Inhibe FSH y su respuesta a GnRH.
Galanina	Estimula secreción de LH.
Gastrina	Estimula secreción de pepsina, HCl y secreciones pancreáticas.
Inhibina	A y B, inhiben selectivamente FSH.
Leptina, lipotrofinas	Leptina, lipotrofinas: regulan la función del adipocito.
Motilina	Controla motilidad gastrointestinal.
Neuropéptido Y	Estimula liberación pulsátil de GnRH.
Neurotensina	Vasodilatador, disminuye la temperatura corporal.
Opioides endógenos	Regulados por péptidos precursores (POMC, Proencefalina).
Péptido auricular natriurético	Disminuye producción de aldosterona en respuesta a hipervolemia y genera natriuresis.
Péptido inhibitorio gástrico (GIP)	Inhibe secreción de gastrina.
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	Inhibe la secreción de pepsina/HCl. Aumenta secreción H <sub>2</sub> O y electrolitos en páncreas e intestino.
Péptido relacionado con gen de calcitonina (CGRP)	Vasodilatador.
Polipéptido pancreático (PP)	Aumenta la glicogenólisis y regula la actividad gastrointestinal.
Relaxina	Inhibe contracciones miométricas, secreción aumentada durante la gestación.
Secretina	Liberación pancreática de bicarbonato y H <sub>2</sub> O.
Somatostatina	Reduce contracciones del tubo digestivo y vesícula biliar.
Sustancia P	Neurotransmisor sensorial.



El sistema nervioso se dividiría en tres secciones: *sensitivomotora, autónoma y neuroendocrina*: parte central o neuroendocrina (tipo I) y la periférica (tipo II). El tipo II estaría dado por células neuroendocrinas periféricas (originadas en la cresta neural) que se encuentran en mucosa digestiva, pulmonar, urogenital, piel, ovarios y otros tejidos.

La proximidad neurológica con el sistema vegetativo así como su modo de secreción (paracrina) convierten a este sistema en un verdadero órgano regulador. Presentan diversidad anatómica, embriológica, funcional y patológica (tumores neuroendocrinos).

Pearse y Polak las denominaron células APUD (del inglés "Amine Precursor Uptake and Decarboxilation"), pues captan aminoácidos precursores y son capaces de someterlos a una decarboxilación. Estas células son argirófilas (fagocitan plata: Ag), algunas argentafias (reducen plata), comparten marcadores como neuropéptidos, cromograninas, ciertas enzimas procesadoras de neuropéptidos contienen monoaminas como *histamina, serotonina y dopamina* y gránulos secretorios densos con alguna hormona peptídica.

Algunas hormonas gastrointestinales que mencionaremos aquí son: *gastrina, secretina, colecistoquinina, enteroglucagon, péptidos del tipo glucagon, GIP, VIP y motilina*. En el **cuadro 26.4** y la **figura 26.39** se presentan las **células gastroenteroendocrinas: células endocrinas** de las mucosas de estómago, intestino delgado y grueso.

Cuadro 26.4. Células gastroenteroendocrinas

Tipo celular	Localización	Secreción
<b>A</b>	Estómago, intestino	Enteroglucagon
<b>D</b>	Intestino delgado y grueso	Somatostatina
<b>EC</b>	Intestino delgado y grueso	Serotonina
<b>ECL</b>	Fondo gástrico	Histamina
<b>G</b>	Antro pilórico, duodeno	Gastrina
<b>I</b>	Intestino delgado	Colecistoquinina
<b>K</b>	Intestino delgado	Péptido inhibidor gástrico: GIP
<b>Mo</b>	Yeyuno-íleon	Motilina
<b>N</b>	Íleon	Neurotensina
<b>PP</b>	Colon	Polipéptido pancreático
<b>S</b>	Yeyuno-íleon	Secretina

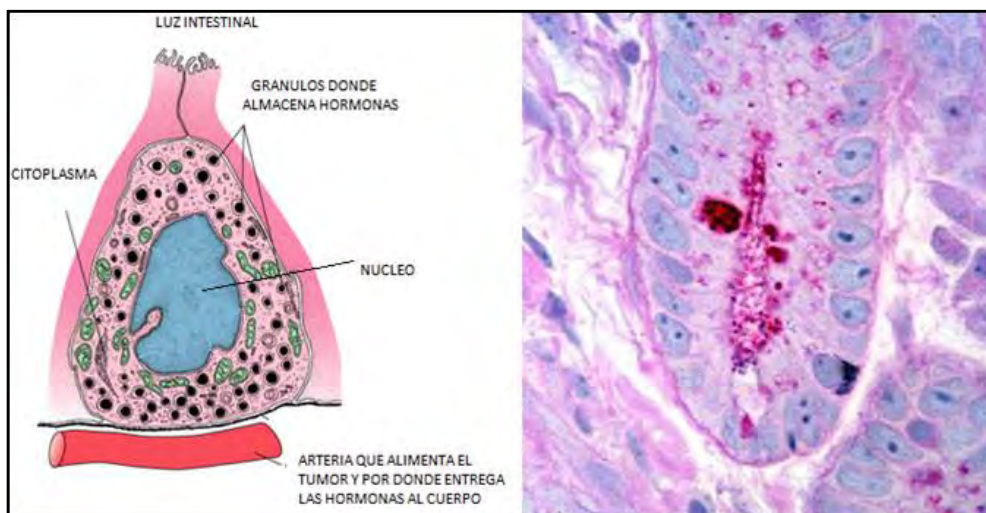


Fig. 26.39. Célula gastroenteroendocrina (Net Fenix).

**Gastrina:** principal regulador de la secreción ácida del estómago y también promueve el crecimiento de la mucosa gástrica. La mayoría de las células epiteliales del estómago producen moco, HCl y pepsinógeno, mientras que diseminadas entre estas células epiteliales están las G, que liberan a la sangre la *gastrina* cuando en el contenido gástrico hay péptidos, ciertos aminoácidos, calcio, café, bebidas alcohólicas. Cuando el pH gástrico baja a menos de 3, la secreción de gastrina se suspende.

**Secretina:** encargada de neutralizar la acidez del contenido gástrico cuando se traslada al duodeno, estimulando la producción de jugo pancreático rico en bicarbonato. Una preprohormona precursora es sometida a proteólisis para dar lugar a la secretina.

**Colecistoquinina:** hormona del intestino delgado que juega importantísimo papel en la digestión allí, pues estimula la secreción de bilis y de jugo pancreático. Convierte las macromoléculas (proteínas, triglicéridos y polisacáridos en aminoácidos, ácidos grasos libres y monosacáridos). Tiene dos receptores, CCK-a y B que se encuentran en los acinos pancreáticos.

**Enteroglucagon:** un gen único codifica la producción de proglucagon en las células  $\alpha$  de los islotes y en el ileon y colon. En el intestino delgado y en el grueso, la proteólisis da lugar a dos péptidos *tipo glucagon* (GLP-1 y GLP-2), y *glicentina*, que a su vez se transforma en oxyntomodulina y GRPP. El GLP-1 tiene actividad biológica aumentando la liberación de insulina en respuesta al estímulo de glucosa.

**Péptido inhibidor gástrico (GIP):** es de la familia de la secretina e inhibe la secreción ácida gástrica y la motilidad del estómago.

**Péptido intestinal vasoactivo (VIP):** hormona de la familia de la secretina que aunque tiene algunos efectos gastrointestinales, su principal acción es vasodilatadora potente y se encuentra también en el sistema nervioso.

**Motilina:** participa en el control de las contracciones del músculo liso del tracto digestivo alto. Se segrega cada 100 minutos para estimular el complejo motor migratorio, que ayuda a limpiar el estómago y el intestino delgado de material sin digerir.

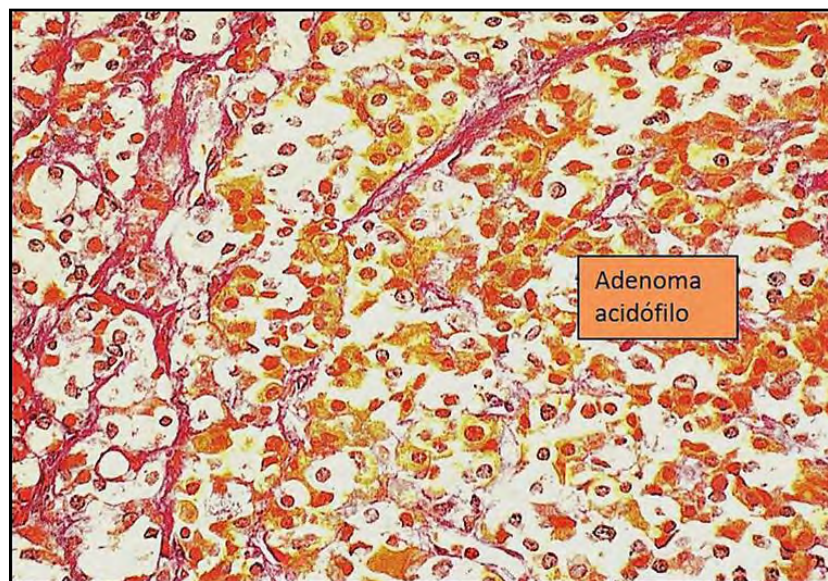
### Histopatología:

**1. Adenomas hipofisarios:** los tumores hipofisarios representan las neoplasias intracranenas primarias más comunes, siendo 6.6 a 9.1% de los tumores de cerebro y del sistema nervioso central, con una incidencia anual de 0.8 a 8 por cada 100.000 personas/año. Muestran síntomas endocrinos de hiperfunción/hipofunción glandular y síntomas neurológicos: cefalea, afeción de los pares craneanos, hemianopsia bitemporal, hipertensión endocraneana.

Los *prolactinomas* constituyen los adenomas hipofisarios funcionantes más frecuentes (+ 40%). La incidencia de microprolactinomas es de un 27% en la población general, siendo inmunorreactivos para PRL el 41%. Una de cada 10 personas muere con un prolactinoma sin ser diagnosticada. Los prolactinomas tienen mayor incidencia en mujeres entre la segunda y quinta década de la vida. Hay una relación 14 a 1 entre mujeres y hombres durante la tercera década. Después de la quinta década, la incidencia de prolactinomas es mayor en los hombres. Son más frecuentes los macroprolactinomas en los hombres y los microprolactinomas en las mujeres adultas, debido a la expresión temprana de la sintomatología.

La mayor parte de los adenomas son benignos, ya que los carcinomas son raros. Datos recientes sugieren que 1 de cada 5 individuos de la población general están afectados por adenomas pituitarios no funcionantes. El estudio de las hipófis en necropsias detectó adenomas en el 20 % de los casos.

Los adenomas pituitarios exhiben diferentes patrones de crecimiento tisular: *difuso, papilar y sinusoidal*. La reticulina permite diferenciar un adenoma de una hiperplasia y también, la inmunotinción del colágeno IV es un método sencillo para el diagnóstico de adenomas pituitarios, ya que está disminuido en sus membranas basales. Las técnicas histoquímicas diferencian adenomas acidófilos (células GH y PRL), basófilos o PAS+ (células ACTH, TSH, LH y FSH), cromófobos (sin gránulos secretorios) y oncocíticos (con gran número de mitocondrias) mediante las tinciones: H-E, PAS y PAS-orange. La inmunohistoquímica ha permitido marcar de modo específico los distintos tipos de adenomas hipofisarios según las hormonas detectadas en los gránulos secretorios. En las **figuras 26.40 a 26.49** se presentan diferentes adenomas pituitarios.



**Fig. 26.40. Adenoma acidófilo.** Células lactotropas o somatotropas orangiófilas (PAS-orange). Atlas OMS, 1980.

La **figura 26.41** muestra el patrón reticular del tejido hipofisario normal y su alteración cuando se desarrolla un adenoma pituitario.

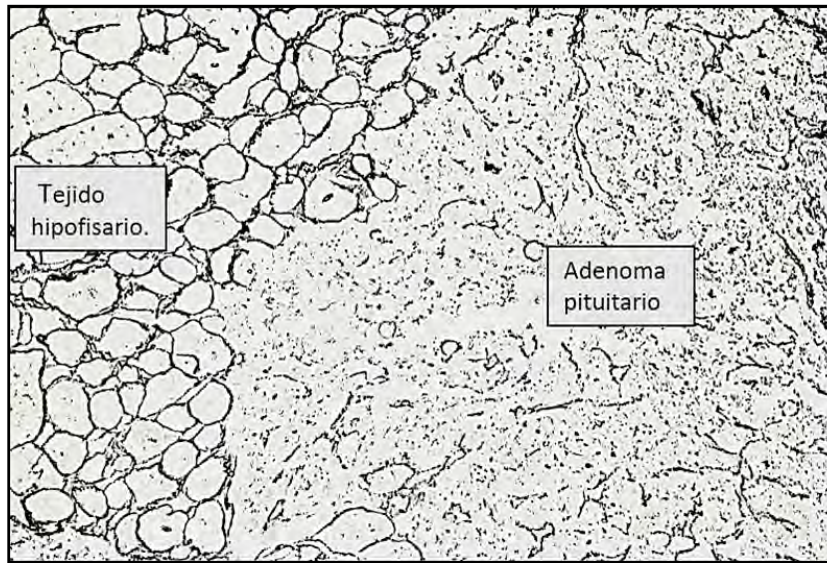


Fig. 26.41 Diferenciación entre adenoma (derecha) y tejido normal (izquierda). (Reticulina, igual campo de Fig. 26.40). Atlas OMS, 1980.

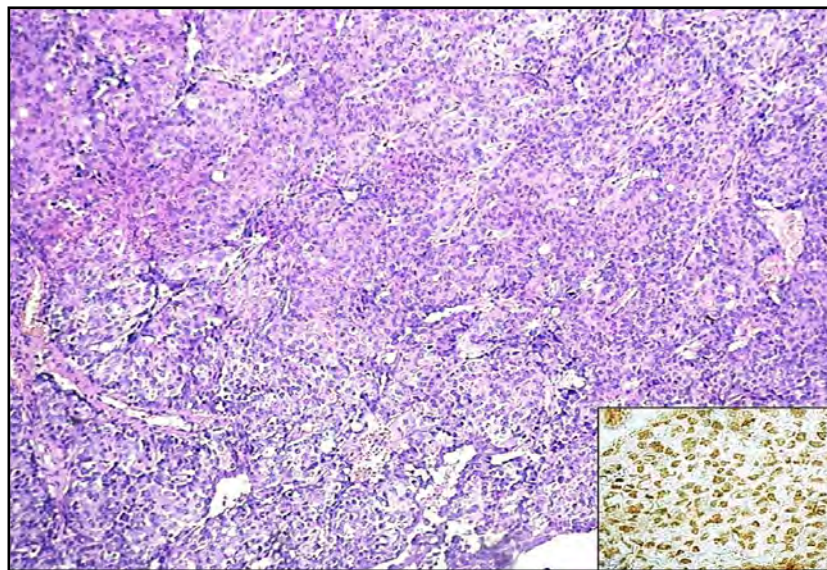
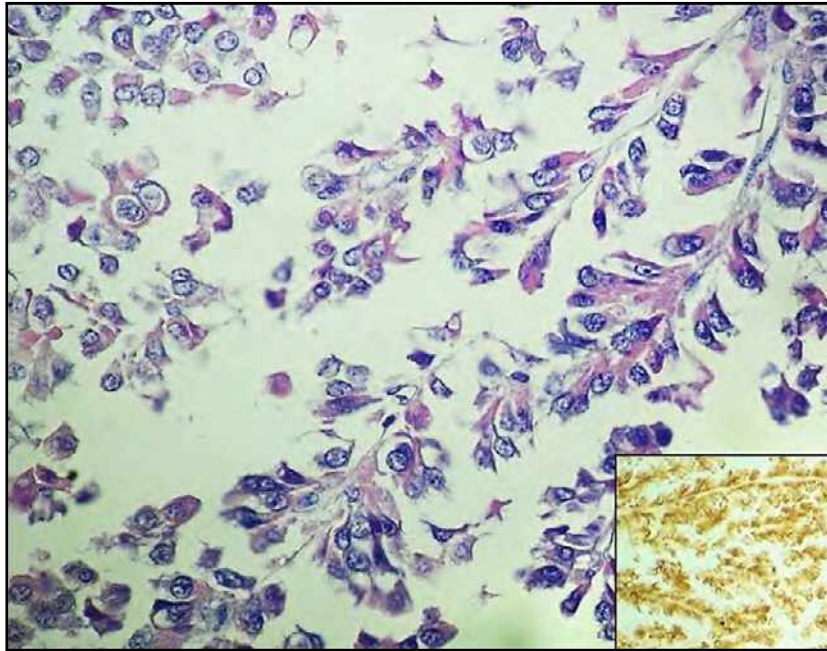
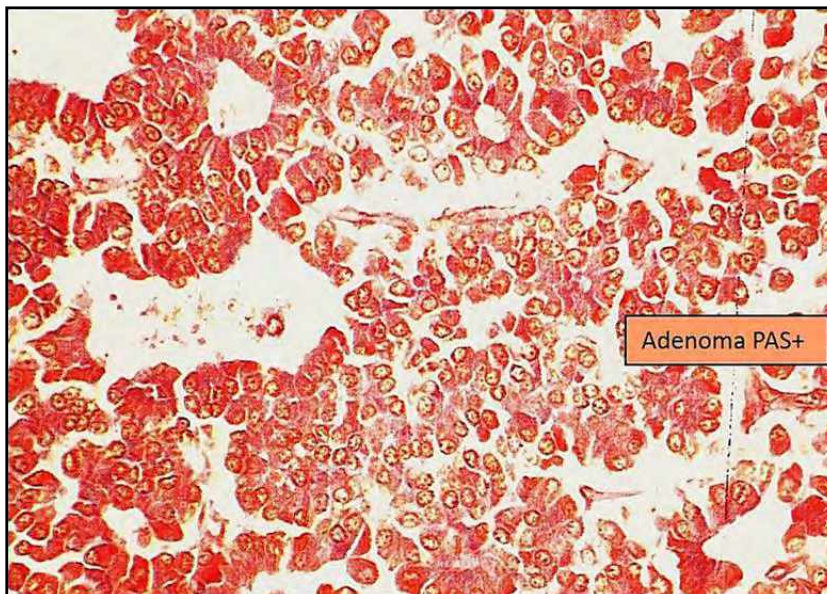


Fig. 26.42 Prolactinoma (H-E; recuadro: IHQ anti-PRL) (Balestra, 2003).



**Fig. 26.43 Somatotropinoma: patrón arborescente.** (H-E - recuadro: IHQ anti-GH) (Balestra, 2003).



**Fig. 26.44 Adenoma de células PAS+ (PAS-orange).** Atlas OMS, 1980.

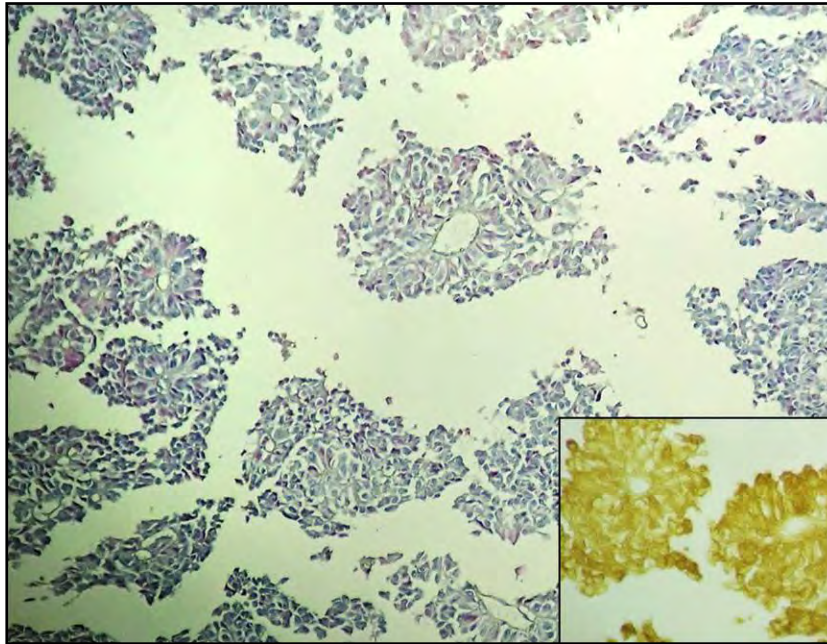


Fig. 26.45 Corticotropinoma (H-E - recuadro: IHQ anti-ACTH) (Balestra, 2003).



Fig. 26.46 Adenoma con células de Crooke (PAS-orange, x 300). Atlas OMS, 1980.

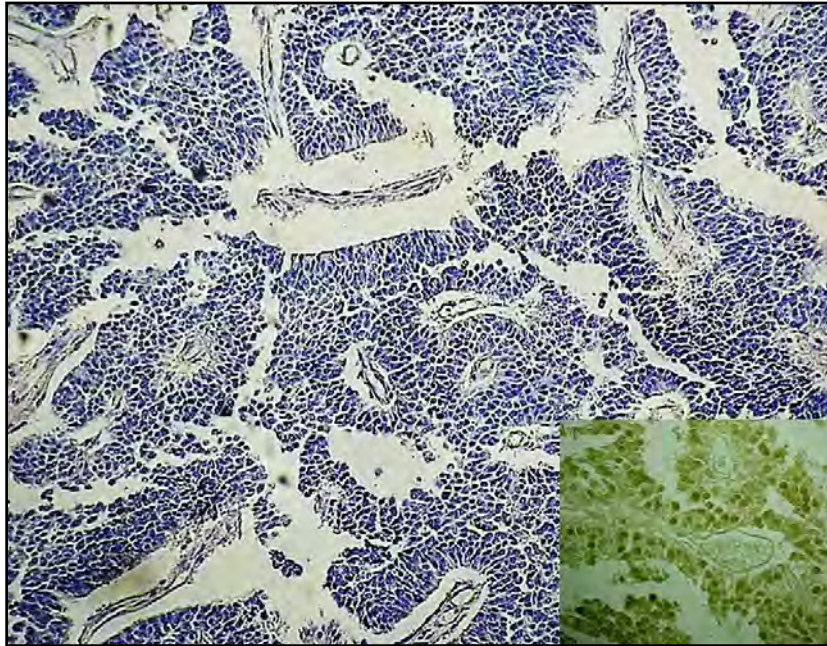


Fig. 26.47 Gonadotropinoma (H-E - recuadro: IHQ anti-LH) (Balestra, 2003).

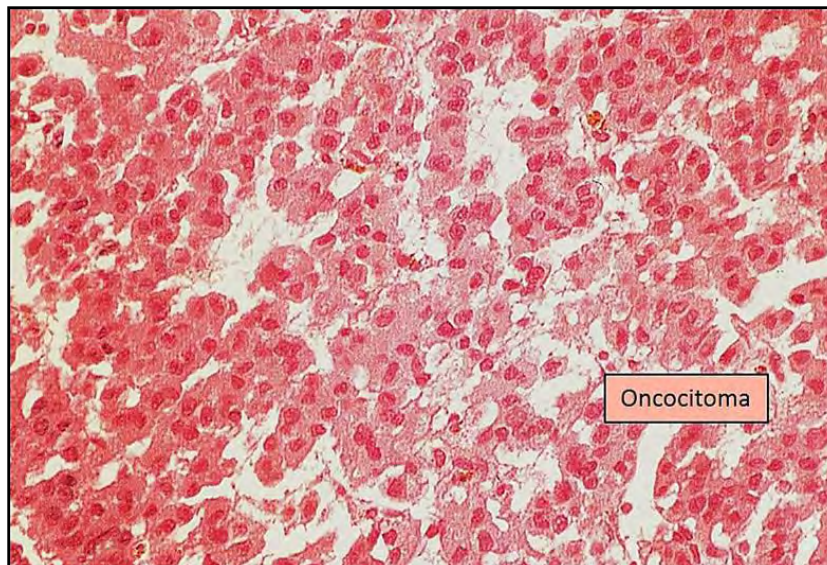


Fig. 26.48 Oncocitoma. Acidofia: mitocondrias (H-E, x 300). Atlas OMS, 1980.

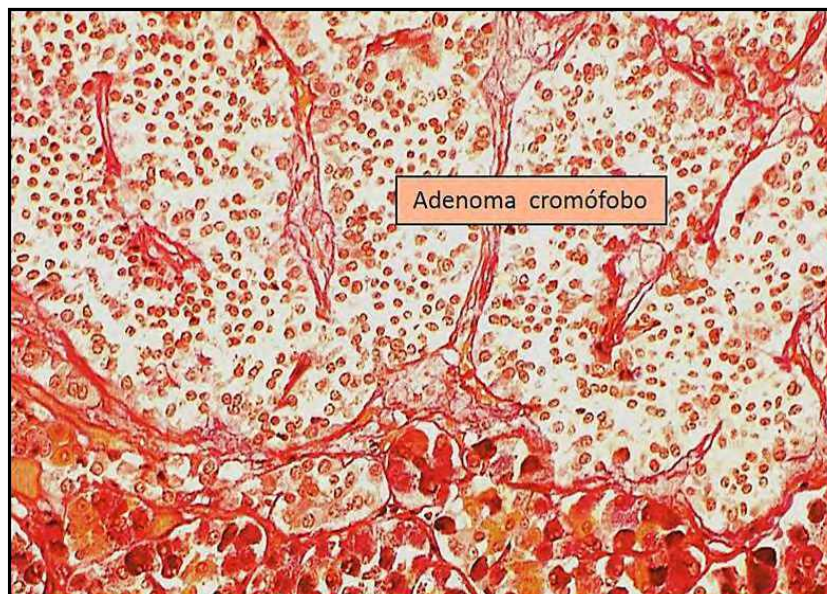


Fig. 26.49 Adenoma cromóforo (PAS-orange, x 300). Atlas OMS, 1980.

Los aportes dados por la microscopía electrónica, los radioinmunoensayos, la inmunohistoquímica, la neuroimagen y la genética molecular han abierto nuevos horizontes en el estudio de la patología hipofisaria.

De acuerdo al orden de frecuencia se citan: prolactinomas (25-41%), somatotropinomas (10-15%) y corticotropinomas (10%). Los demás tipos son menos frecuentes.

Los macroadenomas (> 1 cm) pueden llevar a: alteraciones del campo visual, compresión de los nervios craneanos, hipopituitarismo e infiltración de los senos cavernosos. Un tercio de los adenomas no son funcionantes y los funcionantes muestran un patrón hormonal específico.

Se clasifican en:

- Prolactinomas.
- Somatotropinomas.
- Corticotropinomas.
- Tirotropinomas.
- Gonadotropinomas.
- Tumores multihormonales.

Ver **tabla 1**.



**Tabla 1. Clasificación inmunohistoquímica de los tumores hipofisarios**

(Raverot y col., 2014)

Tipo tumoral	Inmunoperfiles
<b>Prolactinoma</b> Densamente granulado Escasamente granulado	PRL PRL, $\alpha$ -SU
<b>Somatotropinoma</b> <b>Monohormonal</b> Densamente granulado Escasamente granulado	GH, ( $\alpha$ -SU), Ck, (CgA) GH, ( $\alpha$ -SU), Ck, (CgA)
<b>Plurihormonal</b> GH-PRL Mamosomatotropinoma	GH, PRL, ( $\alpha$ -SU, $\beta$ -TSH) GH, PRL, ( $\alpha$ -SU, $\beta$ -TSH)
<b>Corticotropinoma</b> Densamente granulado Escasamente granulado	ACTH, $\beta$ -endorfina, $\beta$ -LPH, Ck, (CgA) ACTH, $\beta$ -endorfina, $\beta$ -LPH, Ck, (CgA)
<b>Tirotropinoma</b> <b>Monohormonal</b> <b>Plurihormonal</b>	$\beta$ -TSH, $\alpha$ -SU $\beta$ -TSH, $\alpha$ -SU, GH, PRL
<b>Gonadotropinoma</b> <b>No inmunoreactivo</b> <b>Tumores silenciosos</b>	$\beta$ -FSH, $\beta$ -LH, ( $\alpha$ -SU), CgA (CgA)
<b>Mono-plurihormonal</b> ACTH GH TSH	ACTH, $\beta$ -endorfina, $\beta$ -LPH GH, PRL, ( $\beta$ -TSH) $\beta$ -TSH, $\alpha$ -SU, GH, PRL

En la **tabla 2** se presenta la clasificación clinicopatológica de los tumores hipofisarios.

**Tabla 2. Clasificación clinicopatológica pronóstica de los tumores hipofisarios**

(Raverot y col., 2014)

<b>Clasificación clinicopatológica pronóstica de los tumores pituitarios</b>
1. Tamaño del tumor: micro (< 10mm), macro (> 10mm) y gigante (> 40mm).
2. Tipo tumoral: GH, PRL, ACTH, FSH/LH y TSH mediante inmunohistoquímica.
3. Grado: Criterios:
A. Invasión de senos cavernoso o esfenoidal.
B. Proliferación: al menos 2 de los 3 marcadores: Mitosis (> 2 en 10 campos de mayor aumento). Ki-67 (> 3%). P53 (positivo: > 10 núcleos + en 10 campos de mayor aumento).
Grados: 1a: no invasivo. 1b: no invasivo y proliferante. 2a: invasivo. 2b: invasivo y proliferante. 3: metastásico.

Los tumores pituitarios son históricamente considerados benignos. Sin embargo, varias piezas de evidencia clínica y los recientes avances en los datos patológicos y moleculares sugieren la necesidad de que estos tumores sean considerados más que una enfermedad endocrina, a pesar de la baja incidencia de metástasis. Se cree que la mejor clasificación de estos tumores y la identificación de los marcadores

pronósticos ayudarán a los médicos para escoger el manejo terapéutico adecuado. Los adenomas pituitarios requieren pruebas endocrinas y estudios neurológicos para el diagnóstico (**tabla 3**).

**Tabla 3. Diagnóstico de los adenomas hipofisarios.**

<p><b>Pruebas endocrinas:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dosajes de hormonas hipofisarias.</li> <li>- Prolactinemia: PRL &gt; 22 ng/ml.</li> <li>- Acromegalia: GH &gt; 6 ng/ml.</li> <li>- No se inhibe con carga de glucosa.</li> </ul> <p><b>Estudios neurológicos:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Campimetría.</li> <li>- Serie Rx de cráneo.</li> <li>- TAC.</li> </ul>
--

Los adenomas hipofisarios muestran síntomas endocrinos de hiperfunción/hipofunción glandular y síntomas neurológicos: cefalea, afeción de los pares craneanos, hemianopsia bitemporal, hipertensión endocraneana. Los microadenomas se presentan con una sobreproducción de hormonas en los microadenomas o un “efecto de masa” en los macroadenomas. En la **tabla 4** se señalan las principales manifestaciones clínicas.

**Tabla 4. Principales manifestaciones clínicas de los adenomas pituitarios**

Subtipos de adenomas	Porcentaje	Expresión hormonal	Principales manifestaciones clínicas
Prolactinoma	25-41	PRL	Galactorrea. Amenorrea.
Somatotropinoma Mamosomatotropinoma	10-20	GH (GH + PRL)	Acromegalia.
Corticotropinoma	5-15	ACTH	Síndrome de Cushing.
Gonadotropinoma	10-15	FSH, LH, subunidad $\alpha$	Irregularidades menstruales. Hipopituitarismo. Efectos de masa tumoral.
Tirotropinoma	0.5-2	TSH, subunidad $\alpha$	Hipertiroidismo.
Adenoma de células nulas	5-10	Ninguna	Efectos de masa tumoral. Hipopituitarismo.

**Tabla 5. Adenomas multihormonales**

La **tabla 5** muestra la secreción de hormonas en los adenomas:

Tipos	%	ACTH	GH	LH/FSH	PRL	TSH	GSU	Número
PRL	27				X		X	Escaso
Sin hormonas	25							Común-escaso
GH	14		X			X	X	Escaso
ACTH	8	X			X		X	Escaso
GH-PRL	6		X		X			Muy común
LH-FSH	6			X	X			Detectable
TSH	1		X		X	X		Común
Plurihormonal	4		X	X	X	X	X	Detectable

Los *adenomas subclínicos, silenciosos o incidentalomas* se caracterizan por la ausencia de manifestaciones clínicas, son hallazgos de necropsias o neuroimágenes y requieren un equipo multidisciplinario para su tratamiento con atención longitudinal. Los adenomas silenciosos representan 14-28% de los tumores hipofisarios, causan síntomas de deficiencia por compresión y se detectan por RNM. La cirugía transesfenoidal es la primera opción para resolver los síntomas compresivos que provocan.

**Tratamiento:**

**a. Farmacológico:**

Somatotropinomas: octreodina-pasireotida.

Prolactinomas: cabergolina-bromocriptina.

Acromegalia: pegvisomant.

Tumores agresivos: temozolomida.

Futuro: terapia génica.

**b. Cirugía transesfenoidal** (endonasal endoscópica) ha probado ser altamente efectiva en los microadenomas, pero puede tener complicaciones postquirúrgicas, como la aparición de una nueva disfunción pituitaria, diabetes insípida y, a veces, la formación de una fístula, desarrollada aun en pacientes operados por un neurocirujano especialista.

Los objetivos del tratamiento son suprimir la excesiva secreción hormonal, remover la masa tumoral, preservar la función hipofisaria residual y prevenir la recurrencia o progresión del adenoma.

c. Radioterapia.

**2. Diabetes mellitus:** enfermedad en la que existe una acción inadecuada de la insulina con descenso de las células  $\beta$ . Afecta el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas.

- *Diabetes tipo I: insulino-dependiente o juvenil* que se desarrolla en la infancia-adolescencia. Es un proceso autoinmune en el que se destruyen las células secretoras de insulina de los islotes pancreáticos. Presenta necrosis e infiltrados linfocitarios y cursa con hipoglucemia y otras complicaciones.

- *Diabetes tipo II: insulino-independiente o de la madurez:* es más frecuente que la tipo I y cursa con resistencia a la insulina. La **figura 26.50** muestra un islote pancreático infiltrado por amiloide con muerte de las células secretoras de insulina.

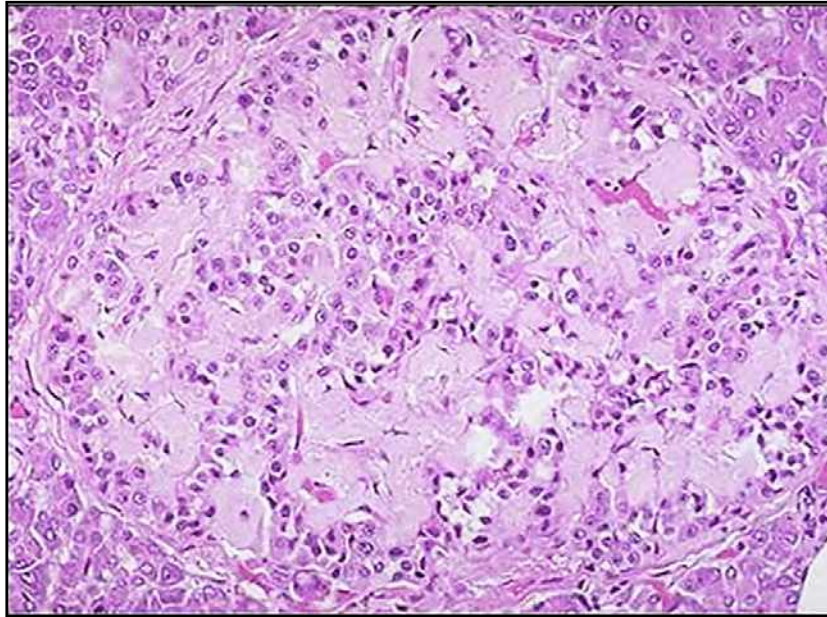


Fig. 26.50 Diabetes mellitus 2: islote de Langerhans (Medwave).

**3. Hipo-hipertiroidismo:** cuadros que cursan con descenso o aumento de los niveles circulantes de hormonas tiroideas por alteraciones en el eje tiroideo.

**Figura 26.51:** bocio que cursa con hipotiroidismo y presenta folículos cargados de coloide y epitelio folicular aplanado.

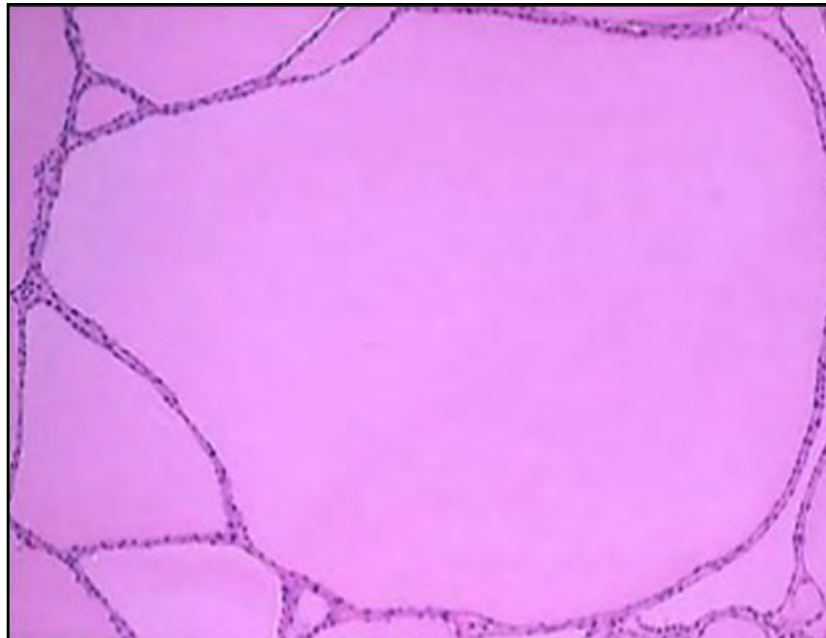
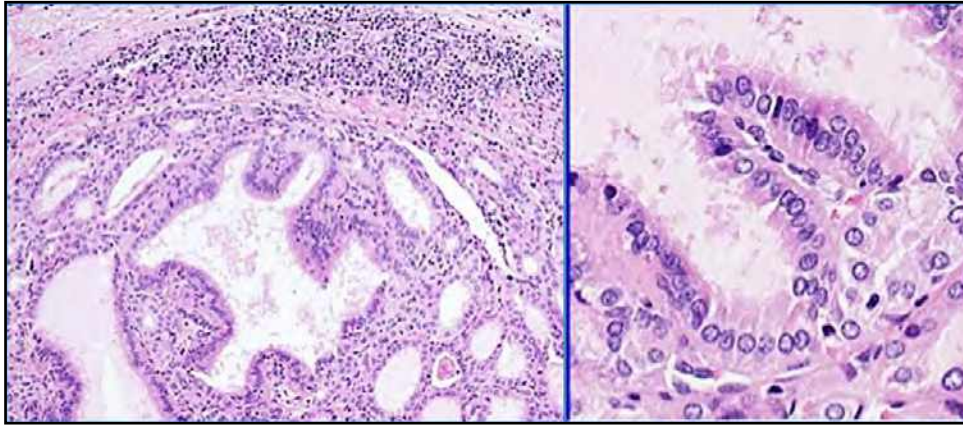


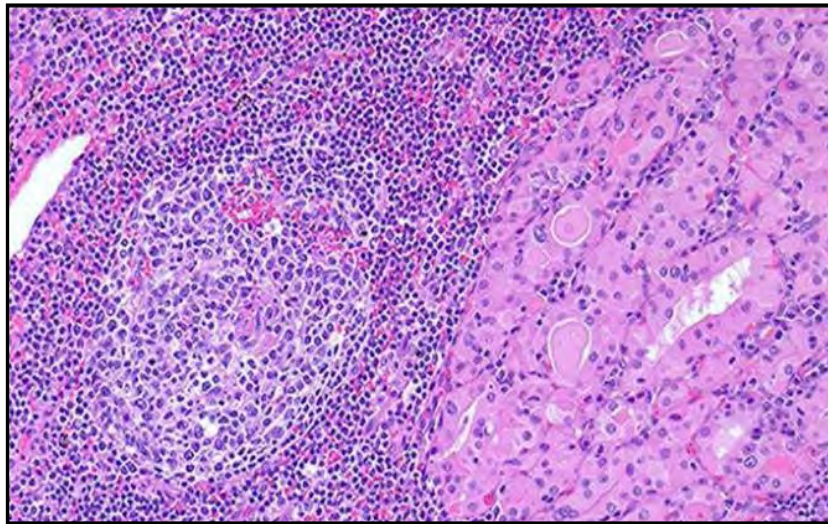
Fig. 26.51 Bocio (slideshare).

En la **figura 26.52** se muestra epitelio tiroideo hiperplásico que cursa con hipertiroidismo.



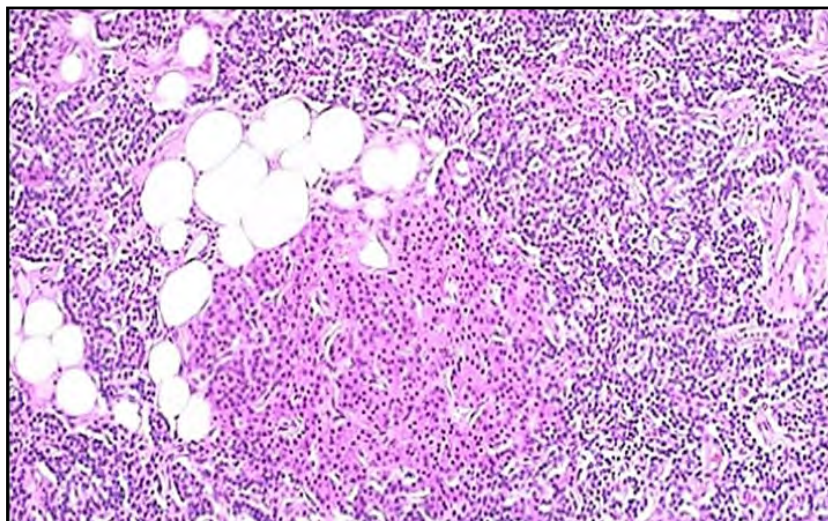
**Fig. 26.52 Hipertiroidismo** (slideshare).

**Figura 26.53:** *tiroiditis de Hashimoto* de origen autoinmune que presenta infiltrado linfocitario y cursa con hipotiroidismo.



**Fig. 26.53 Tiroiditis de Hashimoto** (rev salud).

La **figura 26.54** presenta hiperplasia paratiroidea que cursa con hiperparatiroidismo.



**Fig. 26.54. Hiperplasia paratiroidea** (slideshare).

## Referencias

- Asa SL and Mete O. A history of pituitary pathology. *Endocr Pathol* 25(1):6-11, 2014.
- Beda-Maluga K et al. Evaluation of hyperprolactinaemia with the use of the intervals for prolactin and macroforms separation. *J Physiol Pharmacol* 65(3):359-364, 2014.
- Childs GV. Division of labor among gonadotropes. *Vitam Horm* 50:215-286, 1995.
- Chinezu L et al. Silent GH pituitary tumor: diagnostic and therapeutic challenges. *Ann Endocrinol (Paris)* 74(5-6):491-495, 2013.
- Cónsole GM, Gómez Dummm CLA. Histoquímica, inmunohistoquímica y ultraestructura de la adenohipófisis. *Temas de Histología y Embriología animal*. Ed. Inarbite, Buenos Aires, 2: 153-173, 1997a.
- Cónsole GM et al. Quantitative immunohistochemical changes of pituitary gonadotrophs in male and female rats during ageing. *Sci Morph* 3(1):19-26, 1997b.
- Cónsole GM et al. Sexual dimorphism in the age changes of the pituitary lactotrophs in rats. *Mech Ageing Dev* 95(3):157-166, 1997c.
- Cónsole GM, Jurado SB, Gómez Dummm CL. Fluctuations of the pituitary thyrotropes in male and female rats during ageing. *Sci Morph* 3(1):3-8, 1997d.
- Cónsole GM et al. Immunohistochemical and radioimmunological study of pituitary gonadotrophs during aging in male rats. *Mech Ageing Dev* 73(2):87-95, 1994.
- Cónsole GM et al. Immunohistochemical and radioimmunological assessment of thyrotrophs in the pituitary of aging rats. *Acta Anat* 152(1):28-32, 1995.
- Cónsole GM et al. Impact of aging on the morphology and function of the somatotroph cell population in rats. *Mech Ageing Dev* 70(1-2):45-51, 1993.
- Cónsole GM et al. Immunohistochemical and ultrastructural age-related changes in rat lactotroph cells. *BioCell* 22(3):197-205, 1998.
- Cónsole GM et al. Immunohistochemical and ultrastructural study of pituitary folliculostellate cells during aging in rats. *Cell Tissues Organs* 167(1): 25-32, 2000.
- Cónsole GM, Vidal MS. *Atlas de Histología*. Ed. Journal, 2016.
- Cónsole GM. *The pituitary gland: normal and pathologic morphology*. EDULP y Red de Universidades Nacionales (REUN). EDULP, 2017.
- Cooper O, Melmed S. Subclinical hyperfunctioning pituitary adenomas: the silent tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26(4):447-460, 2012.
- Cristina C et al. PTTG expression in different experimental and human prolactinomas in relation to dopaminergic control of lactotropes. *Mol Cancer* 6:4, 2007.
- Green AI et al. Extensive experience in the management of macroprolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 81(1):85-92, 2014.
- Horvath E, Kovacs K. Pathology of growth hormone-producing tumors of the human pituitary. *Semin Diagn Pathol* 3(1):18-33, 1986a.
- Horvath E, Kovacs K. Pathology of prolactin adenomas of the human pituitary. *Semin Diagn Pathol* 3(1):4-17, 1986b.
- Inoue K, Couch EF, Takano K, Ogawa S. The structure and function of folliculo-stellate cells in the anterior pituitary gland. *Arch Histol Cytol* 62(3):205-218, 1999.
- Jarzembowski J et al. Type IV collagen immunostaining is a simple, reliable diagnostic tool for distinguishing between adenomatous and normal pituitary glands. *Arch Pathol Lab Med* 131(6):931-935, 2007.
- Jiang X, Zhang X. The molecular pathogenesis of pituitary adenomas: an update. *Endocrinol Metabol (Seoul)* 28(4):245-254, 2013.
- Kolesnikova GS et al. Comparative analysis of clinical, hormonal and morphological studies in patients with neuroendocrine ACTH-producing tumours. *Int J Endocrinol* 659232, 2013.

- Kovacs K and Horvath E. Tumors of the pituitary gland. Atlas of Tumor Pathology. Fascicle 21. In: Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology 1-269, 1986a.
- Kovacs K and Horvath E. Pathology of growth hormone-producing tumors of human pituitary. *Sem Diagn Pathol* 3(1):18-33, 1986b.
- Kovacs K et al. Silent somatotroph adenomas of the human pituitary. A morphologic study of three cases including immunocytochemistry, electron microscopy, in vitro examination, and in situ hybridization. *Am J Pathol* 134(2):345-353, 1989.
- Kovacs K et al. Adenoma of the human pituitary producing growth hormone and thyrotropin. A histologic, immunocytologic, and fine-structural study. *Virchows Arch A* 395(1):59-68, 1982.
- Lapshina AM, Voronkova IA, Marova IE. Histological and immunohistochemical characteristics of ACTH-secreting tumors. *Arkh Patol* 75(3):8-13, 2013.
- Lloyd RV. Surgical pathology of pituitary gland. Vol 27. Major problems in Pathology. In: Sanders Company, 1993.
- Luk CT et al. Plurihormonal pituitary adenoma immunoreactive for thyroid-stimulating, growth hormone, follicle-stimulating hormone, and prolactin. *Endocr Pract* 18(5): e121-126, 2012.
- Osuna M et al. Differentiation capacity of native pituitary folliculostellate cells and brain astrocytes. *J Endocrinol* 213(3):231-237, 2012.
- Porter TE et al. Evidence for bidirectional interconversion of mammatropes and somatotropes: rapid reversion of acidophilic cell types to pregestational proportions after weaning. *Endocrinology* 129(3):1215-20, 1991.
- Raverot G et al. Management of endocrine disease: clinicopathological classification and molecular markers of pituitary tumours for personalized therapeutic strategies. *Eur J Endocrinol* 170(4):R121-132, 2014.
- Raverot G et al. Pituitary carcinomas and aggressive pituitary tumours: merits and pitfalls of temozolomide treatment. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 76(6):769-775, 2012.
- Scangas GA, Laws ER. Pituitary incidentalomas. *Pituitary* 17(5):486-491, 2014.
- Sobotta-Welsch. *Histología*. Ed. Panamericana.
- Sternberg SS. *Histology for Pathologists*. Ed. Raven Press.
- Stevens A, Lowe J. *Texto y Atlas de Histología*. Ed. Mosby.
- Trouillas J. A search of a prognostic classification of endocrine tumors. *Endocr Pathol* 25(2):124-132, 2014.
- Vajtai I et al. Folliculo-stellate cells of "true dendritic" type are involved in the inflammatory microenvironment of tumor immunosurveillance of pituitary adenomas. *Diagn Pathol* 2:20, 2007.
- Wierinckx A et al. Proliferation markers of human pituitary tumors: contribution of a genome-wide transcriptome approach. *Mol Cell Endocrinol* 326(1-2):30-39, 2010.

La **Endocrinología** (del griego ἔνδον, endon, «dentro»; κρίνω, krīnōes, «separar»; y -λογία, -logia) es una disciplina de la Medicina que estudia el sistema endocrino y las enfermedades provocadas por su mal funcionamiento.

El **sistema endocrino** consta de diferentes glándulas secretoras de **hormonas**:

**1. Hipófisis (pituitaria):** ubicada en la silla turca del esfenoides y conectada al hipotálamo por el tallo hipofisario.

*Pars distalis:* cordones celulares y amplios capilares sinusoides.

A. **Células cromóforas** (50%): *acidóforas* (35%): lactotropas (*prolactina*) y somatotropas: *hormona de crecimiento (GH)* y *basóforas* (15%): corticotropas *adrenocorticotrofia (ACTH)*, gonadotropas: *hormona luteinizante (LH)* y *hormona foliculo-estimulante (FSH)* y tiotropas *tirotrofia (TSH)*.

B. **Células cromófobas** (50%).

*Pars intermedia* (humano: involutiva y quística).

*Pars nervosa:* *pituicitos* (astrocitos) y *axones amielínicos:* *oxitocina* y *vasopresina u hormona antidiurética (HAD)* sintetizadas en los *núcleos* hipotalámicos supraóptico y paraventricular.

**2. Pineal o epífisis:** centro del cerebro (encima de los colículos superiores). *Pinealocitos:* melatonina y *células gliales*. En humanos regula los ciclos circadianos (luz-oscuridad) y en animales la estacionalidad reproductiva.

**3. Tiroides:** dos lóbulos y un istmo, parte anteroinferior del cuello. *Folículos* tapizados por *células foliculares* secretoras de *hormonas tiroideas* y *coloide* eosinófilo central con *tiroglobulina* y *células parafoliculares* originadas en las crestas neurales secretoras de *calcitonina* que producen descenso de la calcemia.

**4. Paratiroides:** son cuatro y se ubican en la cara posterior de la tiroides. Su parénquima está formado por *células principales* secretoras de *parathormona (PTH)* que eleva la calcemia y *oxíforas* (involutivas, con mitocondrias).

**5. Adrenales:** polos superiores de los riñones.

*Corteza:* *capa glomerular:* grupos ovoideos con células cúbicas que secretan *mineralocorticoides* (equilibrio hidrosalino), *capa fasciculada:* cordones de células poliédricas con lípidos secretoras de *glucocorticoides* (regulan glucosa y ácidos grasos) y *capa reticular:* cordones anastomosados de células pequeñas que secretan *esteroides sexuales*.

*Médula:* *células cromafines* y *neuronas ganglionares simpáticas* secretoras de *adrenalina* y *noradrenalina*.

**6. Páncreas endocrino:** *islotos de Langerhans* que secretan *insulina*, *somatostatina*, *glucagón* y *polipéptido pancreático*.

**7. Tejidos endocrinos en diferentes órganos:** timo, gónadas, placenta, riñón.

**a. Regulación endocrina:** la hormona es sintetizada, secretada y liberada a la circulación general por medio de la cual es transportada a células diana distantes.

**b. Regulación paracrina:** la hormona es sintetizada y liberada por una población celular que influye a células vecinas.

**c. Regulación autocrina:** la secreción hormonal influye a la propia célula.



**d. Regulación neurocrina:** las neuronas secretoras liberan hormonas a la sangre.

Estructura de las hormonas:

*Peptídicas:* aminas, aminoácidos iodados, gonadotropinas (LH-FSH), hGC, insulina, glucagon, PRL, GH, T3, T4, catecolaminas, serotonina, histamina.

*Esteroides:* vitamina D, glucocorticoides, mineralocorticoides, gonadocorticoides: andrógenos, estrógenos, progesterona.

**Funciones:** 1) Reproducción 2) Crecimiento y desarrollo 3) Producción, utilización y depósito de la energía 4) Homeostasis.

Transporte hormonal:

*Hormonas solubles:* son transportadas en el plasma en solución.

*Hormonas no solubles:* requieren *proteínas transportadoras*. La hormona libre (no unida a proteínas) es capaz de atravesar la membrana celular. La hormona unida se constituye en reservorio y en equilibrio dinámico con la fracción libre. Las principales proteínas transportadoras son: prealbúmina, albúmina y globulinas.

**Mecanismos de entrega de las hormonas al sitio de acción:**

*Proximidad:* el cortisol influye la biosíntesis de catecolaminas en la médula suprarrenal.

*Por difusión:* la testosterona de las células de Leydig penetra en los túbulos seminíferos.

*Enzimáticos:* interconectan distintos tipos de esteroides: la biosíntesis de estradiol en el cerebro a partir de andrógenos.

**Principales endocrinopatías:**

1. **Acromegalia/gigantismo:** aumento de la secreción de **hormona de crecimiento (GH)**.
2. **Enanismo:** déficit de la secreción de **hormona de crecimiento (GH)**.
3. **Diabetes insípida:** aumento de la secreción de **vasopresina u hormona antidiurética (ADH)**.
4. **Diabetes mellitus:** deficiencia en la producción de **insulina** o resistencia a su acción.
5. **Síndrome de Cushing:** aumento en la secreción de **cortisol** en la corteza suprarrenal.
6. **Enfermedad de Addison:** deficiente secreción de **glucocorticoides** en la corteza suprarrenal.
7. **Tirotoxicosis/hipertiroidismo:** excesiva producción de **hormonas tiroideas** por la tiroides.
8. **Hipotiroidismo:** deficiencia de producción de **hormonas tiroideas** por la tiroides.
9. **Hiperparatiroidismo:** excesiva secreción de **hormona paratiroidea (PTH)** por las paratiroides.
10. **Hipoparatiroidismo:** déficit de producción de **hormona paratiroidea (PTH)** por las paratiroides.

## Referencias:

- Allelein S, Schott M. Actualización de la enfermedad de Graves 2019. Dtsch Med Wochenschr 144 (3): 152-155, 2019.
- Arnaldi G. et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: A consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 88:5593-5602, 2003.
- Bartalena L. Diagnosis and management of Graves disease: A global overview. Nat Rev Endocrinol 9:724-734, 2013.
- Barthel A y col. Una actualización sobre la enfermedad de Addison. Exp Clin Endocrinol Diabetes 127 (2-03): 165-175, 2019.
- Becky T. et al. Management of Graves Disease An overview and comparison of clinical practice guidelines with actual trends. Endocrinol Metab Clin N Am 43:495-516, 2014.
- Betterle C. et al. Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: Autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction. Endocrine Rev 23:327-364, 2014.

- Brenta G. et al. Clinical practice guidelines for the management of hypothyroidism. *Arq Bras Endocrinol Metab* 57:265-299, 2013.
- Bruno OD. et al. In what clinical settings should Cushing's syndrome be suspected? *Medicina (Buenos Aires)* 69:674-680, 2009.
- Burman KD. Thyroid Disorders and disease. *Medical Clinics of North America* 96:175-201, 2012.
- Català Bauset M. y col. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de los trastornos de la neurohipofisis. *Endocrinol Nutr* 54(1):23-33, 2007.
- Cervantes-Villagrana RD., Presno-Bernal JM. Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de muerte de las células  $\beta$  pancreáticas. *Rev Endocrinol Nutr* 21(3): 98-106, 2013.
- Cordido F y col. Guía práctica de diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. *Endocrinol Nutr* 60:457, 2013.
- Charmandari E. et al. Adrenal insufficiency. *Lancet* 383:2152-2167, 2014.
- Colao A et al. On behalf of the pasireotide C2305 study group. Pasireotide versus Octreotide in acromegaly: A head-to-head superiority study. *J Clin Endocrinol Metab* 99:791-799, 2014.
- DeGroot LJ. Graves' Disease and the Manifestations of Thyrotoxicosis. Last Updated: November 1, 2012.
- Devuyst O. Physiopathology and diagnosis of nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Endocrinol (Paris)* 73:128-129, 2012.
- Georgia S, Bhushan A. Beta cell replication is the primary mechanism for maintaining postnatal beta cell mass. *Journal of Clinical Investigation* 114:963-968, 2004.
- Giustina A y col. Diagnosis and treatment of acromegaly complications. *J Endocrinol Invest* 26:1242-1247, 2003.
- Gómez Meléndez GA y col. Hipotiroidismo. *Med Int Mex* 26(5):462-471, 2010.
- Grossman A. et al. Therapy of endocrine disease: Perspectives on the management of adrenal insufficiency, clinical insights from across Europe. *Eur J Endocrinol* 169:R165-175, 2013.
- Hakami Y, Khan A. El hipoparatiroidismo. *Front Horm Res* 51: 109-126, 2019.
- Husebye ES et al. Consensus statement on the diagnosis, treatment and follow-up of patients with primary adrenal insufficiency. *J Intern Med* 275:104-115, 2014.
- Johannsson G. et al. Adrenal insufficiency: Review of clinical outcomes with current glucocorticoid replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf.)* 82:2-11, 2015.
- Kahaly GJ et al. The American Association of Clinical Endocrinologists guidelines for hyperthyroidism and other causes of thyrotoxicosis: A European perspective. *Thyroid* 21:585-591, 2014.
- Katznelson L et al. Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Treatment of Acromegaly - Update. *Endocrine Practice* 17:1-44, 2011.
- Leroy C et al. Diabetes insipidus. *Ann Endocrinol (Paris)* 74:496-507, 2013.
- Lima-Martínez M y col. Manejo de pacientes con acromegalia. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2013; 11(1):39-47 R, 2013.
- López Stewart G. Diabetes mellitus: clasificación, fisiopatología y diagnóstico. *Medwave* 9(12): e4315, 2009.
- Marcos M. Lima-Martínez MM y col. Manejo de pacientes con acromegalia. *Rev Venez Endocrinol Metab* 11(1):39-47, 2013.
- McDermott MT. Hipertiroidismo: Revisión de la evidencia actual sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento del hipertiroidismo. *Ann Intern Med* 157(1), 2012.
- Menconi F. et al. Diagnosis and classification of Graves' disease. *Autoimmun Rev* 13:398-402, 2014.
- Moro-Álvarez MJ., Muñoz Rivas N. Protocolo de diagnóstico y tratamiento del hiperparatiroidismo primario y secundario. *Programa Formac Med Continuada* 12(16):915-919, 2016. Elsevier.
- Pérez-Díaz I. Diabetes mellitus. *Gac Med Mex* 152 Suppl 1:50-55, 2016.
- Perinetti HA. Hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario: actualización. *Rev Med Univ Cuyo* 1(1), 2005.

- Persani L. Clinical review. Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 97:30683078, 2012.
- Reyes A. Bocio. Uni y polinodular autónomo. En: Gauna A, Novelli JL, Sánchez A (eds.). *Hipertiroidismo*, pp. 163-171. Rosario: Editorial UNR, 2008.
- Rojas de P. E. y col. Deficiencia, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* 10(Supl. 1), 2012.
- Roman A y col. Hipoparatiroidismo primario, hipocalcemia, calcificaciones. *Acta Med Colomb* 2013; 38(3):186-192, 2013.
- Ruiz Betanzos R y col. Acromegalia. *Medicina Interna de México* 25(6), 2009.
- Salvai ME, Niepomniszcze H. Clasificación del hipotiroidismo. En: Niepomniszcze H, Novelli JL. *Hipotiroidismo*, pp. 69-78. Rosario: UNR Editora, 2009.
- Santos S y col. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr* 56:71-84, 2009.
- Vitale M y col. Hipofis. *Fisiopatología*, pp. 197-222. Buenos Aires: Mediciencia, 2005.
- Xu X. et al.  $\beta$  Cells can be generated from endogenous progenitors in injured adult mouse pancreas. *Cell* 132:197-207, 2008.

### ASPECTOS MOLECULARES EN LAS PRINCIPALES ENDOCRINOPATÍAS

#### A. Diabetes mellitus (DM):

**1. Maturity Onset type Diabetes of the Young (MODY):** fue previamente considerada como el tercer tipo de DM2. Sin embargo, con el descubrimiento de las mutaciones que resultan en MODY, ahora se la clasifica como diabetes secundaria u otros tipos de diabetes. Se presenta antes de los 25 años de edad y en todos los casos han demostrado una deficiencia en la función de las células  $\beta$  del páncreas. Los pacientes pueden presentar resistencia a la insulina y una deficiencia tardía de las células  $\beta$ . Las mutaciones en los 8 genes descritos a continuación, han sido asociadas a la presentación de MODY:

**MODY1:** factor de transcripción identificado como *factor nuclear hepático-4 $\alpha$*  (HNF-4 $\alpha$ ).

**MODY2:** *glucoquinasa pancreática* (GCK).

**MODY3:** factor de transcripción HNF-1 $\alpha$  que también se conoce como el *factor de transcripción del hepatocito-1* (TCF1).

**MODY4:** *factor promotor de insulina-1* factor de transcripción del homeodominio: IPF-1. Es conocido como PDX1 derivado del homeobox-1 de páncreas y duodeno.

**MODY5:** factor de transcripción HNF-1 $\beta$ . Es conocido como el *factor de transcripción del hepatocito-2* (TCF2).

**MODY6:** *factor de transcripción NeuroD1* que fue inicialmente identificado como un gen inductor del desarrollo neural. MODY6 es una rara forma de MODY.

**MODY7:** *factor Kruppel 11* (KLF11): factor de transcripción de dedo-zinc que está implicado en la activación del promotor de la insulina. Es un factor de transcripción de TGF- $\beta$ .

**MODY8:** gen de la *lipasa carboxilo-éster* (CEL) que participa en el metabolismo de los lípidos. Las deleciones **Frameshift** con repeticiones en tándem del gen de la CEL. Se asocia a disfunción de las células  $\beta$  (cuadros 28.1- 28.2).

Cuadro 28.1 Clasificación de MODY.

SUBTIPO	GEN	FENOTIPO
MODY 1	HNF4 $\alpha$	Disfunción progresiva y severa de células $\beta$ .
MODY 2	Glucoquinasa (GCK)	Hiperglucemia leve a moderada. Existe regulación de la glucemia en nivel alto.
MODY 3	HNF1 $\alpha$ (TCF1)	Disfunción progresiva y severa de células $\beta$ .
MODY 4	IPF-1 (PDX1)	Disfunción progresiva y severa de células $\beta$ . Agenesia pancreática si la mutación es en homocigosis.
MODY 5	HNF1 $\beta$ (TCF2)	Disfunción progresiva y severa de células $\beta$ . Alteraciones renales y genitales.
MODY 6	Neuro D1	Disfunción progresiva y moderada de células $\beta$ .
MODY 7	Krupple 11 (KLF11)	Activación del promotor de la insulina.
MODY 8	CEL (lipasa carboxil-éster)	Diabetes variable. Insuficiencia pancreática exocrina.

Cuadro 28.2 Clasificación de MODY.

<b>MODY1</b>	<b>MODY2</b>	<b>MODY3</b>	<b>MODY4</b>
Factor de transcripción nuclear hepático: <b>HNF-4 <math>\alpha</math></b>	Glucoquinasa pancreática	Factor de transcripción <b>HNF-1<math>\alpha</math> (TCF1)</b>	Factor de transcripción homeodominio: <b>IPF-1 (PDX1)</b>
<b>MODY5</b>	<b>MODY6</b>	<b>MODY7</b>	<b>MODY8</b>
Factor de transcripción: <b>HNF-1 <math>\beta</math> (TCF2)</b>	Factor de transcripción: <b>NeuroD1</b>	Factor de Transcripción: <b>KLF11</b>	Gen de la lipasa carboxilo-éster ( <b>CEL</b> )

#### Mecanismos moleculares en MODY:

En la **Figura 28.1** se ven los factores de transcripción nucleares: **HNF4  $\alpha$** , **HNF1**, **IPF1**, **HNF1  $\beta$** , **Neuro D1** y los factores moleculares en **MODY**.

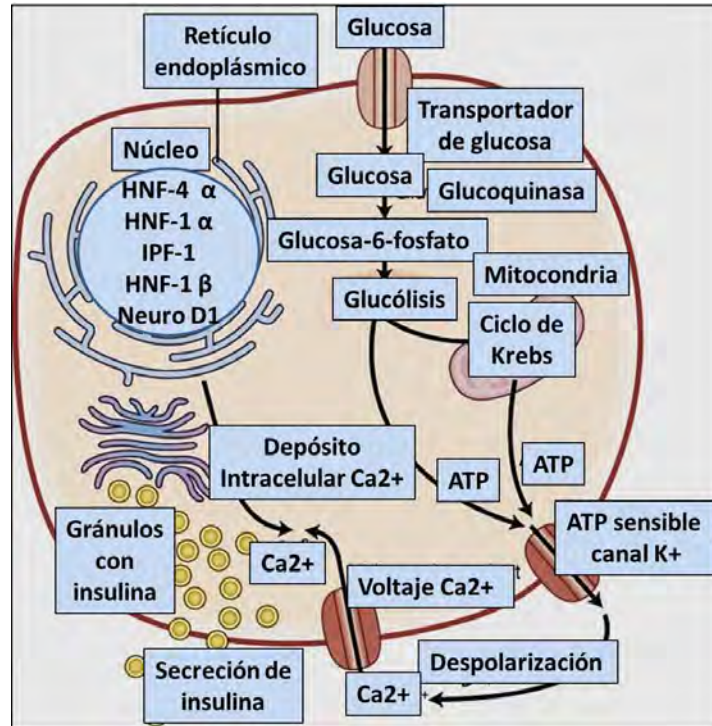


Fig. 28.1 Mecanismos moleculares en MODY (Researchgate.net).

**Factores de transcripción en MODY y diabetes neonatal:** GCK (22%), factores de transcripción. HNF1α (58%), HNF4α (5%), HNF1β (2%), IPF1 (<1%), NeuroD1 (<1%) y diabetes neonatal: TNDM (55%) y PNDM (45%) (Fig. 28.2).

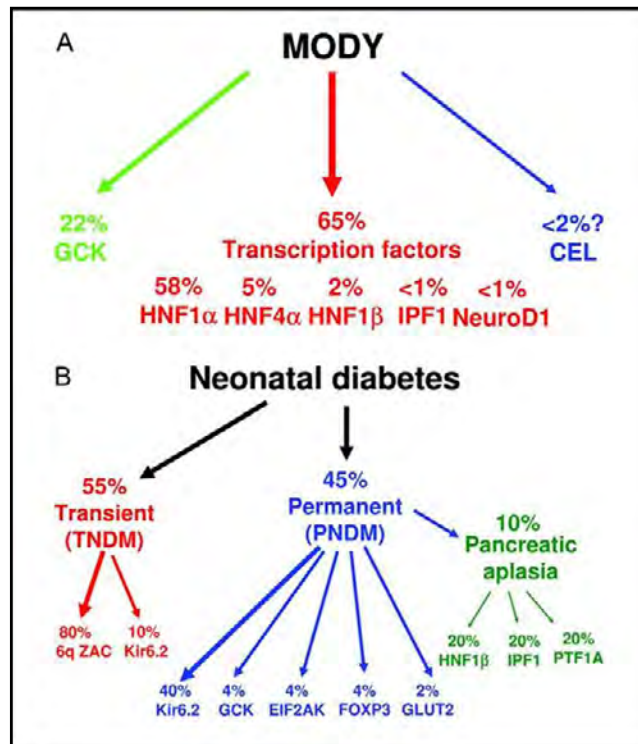


Fig. 28.2 Factores de transcripción en MODY y diabetes neonatal (ResearchGate).

### Factores de transcripción:

**FOX-O1:** factor perteneciente a la familia de proteínas **FOX**, caracterizadas por poseer un dominio de unión al ADN de 100 aminoácidos en forma de *winged helix* (hélice alada) denominado **Forkhead box**, de donde proviene su nombre. Se identificó una secuencia de consenso denominada **FRE** (FoxO-recognized element). **FOX-O1** se expresa solamente en las células  $\beta$  adultas. La abundancia de su ARNm se encuentra elevada en islotes de pacientes diabéticos. Participa en la proliferación de las células  $\beta$ .

**PDX-1:** es un miembro del conjunto de genes **Parahox**, de importancia en el desarrollo embrionario. En la etapa adulta, el **PDX-1** se expresa solamente en las células  $\beta$  del islote. Es de primordial importancia para la función pancreática. Se sugirió que la disminución en la actividad de **PDX1** puede ser un factor de susceptibilidad para la aparición de la **DM2**. Además, mutaciones en el homólogo humano de **pdx-1** son causantes de **MODY-4** y participa en el mantenimiento y proliferación de las células  $\beta$ . Se pretende utilizarlo como blanco terapéutico para el tratamiento, ya que este factor transcripcional es capaz de inducir la reprogramación de células no pancreáticas hacia un fenotipo pancreático. Además de regularse a sí mismo, este gen regula también al transportador de glucosa **glut-2**, **pax-4**, **Nkx-6.1**, **Maf-A**, **hnf-4** e **insulina**. Los genes mitocondriales también son un blanco importante para **PDX1**, y podrían regular el mecanismo de secreción de la insulina. Participa en el mantenimiento y proliferación de las células  $\beta$ .

**FOX-A2 (HNF3 $\beta$ ):** es un factor transcripcional que pertenece a la familia de proteínas **winged helix/Forkhead (FOX)**. Este factor es capaz de competir por sitios de unión comunes con otras proteínas de la misma familia. La estructura de la caja **Forkhead** es similar a la de la histona H1.

**Neuro-D1:** es un factor de diferenciación neuronal y un activador de la transcripción de insulina. Se expresa en las células  $\beta$  maduras del páncreas. Es requerido para el desarrollo pancreático y el mantenimiento de la homeostasis de la glucosa. Mutaciones en el gen humano **Neuro-D1** se han asociado con susceptibilidad para desarrollar tanto **DM1** como diabetes tipo **MODY 6**. Es un importante activador de la transcripción de insulina en páncreas, al formar un dímero con E47 y unirse a la caja E del promotor de insulina. **Neuro-D1** regula la expresión del gen de la insulina.

**HNF1 - HNF4:** se regulan entre sí, formando un circuito positivo: Se ha propuesto que estos dos factores transcripcionales actúan en conjunto para regular la transcripción de algunos genes blanco. Es el gen responsable de la forma más común de **MODY 3**, y se sabe que regula la transcripción de **insulina**, **L-PK105** y **glut-2**. Existe evidencia de que la actividad transactivadora de **HNF-1** ocurre a nivel epigenético, ya que es capaz de reclutar a la proteína coactivadora p300 al promotor de **glut2**. También participa en la hiperacetilación de las histonas H3 y H4 de los promotores de **glut-2** y **L-PK** en el páncreas. Confirma un papel importante en la regulación de la expresión de genes relacionados con el metabolismo de la glucosa para la célula  $\beta$ . Es un factor transcripcional de la superfamilia de receptores nucleares, responsable de **MODY 1**. Se une a su sitio de reconocimiento como un dímero y funciona como transactivador de varios genes como la **L-PK**, **Aldo-B**, **glut-2**, **Kir-6.2**, **PPAR** e **insulina**. **HNF-4** es necesario para una correcta secreción de insulina en respuesta a la glucosa, probablemente a nivel del canal de potasio sensible a ATP o por un desequilibrio energético a nivel mitocondrial.

Estos factores controlan el crecimiento y funcionamiento de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos y regulan la expresión de genes de la insulina, así como de las proteínas implicadas en el transporte y en el metabolismo mitocondrial/metabolismo de las lipoproteínas. Los humanos con mutaciones en genes que codifican estos factores de transcripción, desarrollan formas similares de diabetes que conducen a una secreción anormal de insulina. La anomalía se da porque el gen sufre polimorfismo del nucleótido único en el promotor **P2**. El promotor es el sitio de unión para los factores de transcripción **HNF-1A**, **HNF-1B** y **IPF-1** (factor promotor de insulina).

**PAX4:** se expresa en las células  $\beta$  y  $\delta$ . Es un regulador esencial en la diferenciación de las células  $\beta$ . Mutaciones en **Pax-4** se han asociado a **DM2** y, curiosamente, con cuatro factores transcripcionales cuyas mutaciones ocasionan diabetes **MODY: HNF-4, PDX-1, HNF-1** y **NeuroD-1**. También se ha establecido su papel como represor de glucagon en el desarrollo temprano de la célula  $\beta$ . Sin embargo, en la etapa adulta la única función que se ha sugerido es sobre la masa de células  $\beta$  adultas, a través de la in-

ducción de la vía de proliferación **c-myc/Id2** y promoviendo la sobrevivencia por medio de un aumento en la expresión del gen antiapoptótico **Bcl-xL**.

**PAX-6:** se expresa en todas las células del islote pancreático, y se ha descrito principalmente como un gen requerido para la diferenciación de las células  $\alpha$ . Actúa como un transactivador importante de la **PC1/3** en la célula  $\beta$ , enzima clave en el procesamiento de la proinsulina, cuya disfunción provoca intolerancia a la glucosa.

**NKX-2.2:** actúa como un represor durante el desarrollo. Sin embargo, en el islote adulto su principal función es activadora, siendo unos de sus blancos principales el gen de la **insulina** y **Maf-A**. Posee además un papel crucial en la regulación de las funciones de la célula  $\beta$  adulta, ya que al suprimir su expresión por medio de un transgén, se presenta intolerancia a la glucosa, disminución en la síntesis y secreción de insulina, baja expresión de **glut-2** y alteraciones en la arquitectura del islote pancreático.

**NKX-6.1:** se expresa exclusivamente en células  $\beta$ . Establece y mantiene el fenotipo adulto de este tipo celular en parte suprimiendo la expresión de glucagon. A su vez, posee actividad transactivadora sobre su propio promotor, manteniendo así un nivel constante en su expresión. Contiene un dominio activador en su región carboxilo terminal y un dominio represor en su extremo amino. La sobreexpresión de **NKX-6.1** en islotes aislados promueve la proliferación de las células  $\beta$  a través del aumento en la expresión de ciclinas y quinasas reguladoras del ciclo celular, además de modular la secreción de insulina en respuesta a la glucosa. Se sabe que su regulación transcripcional se da a través de otros factores transcripcionales como **PDX-1**, **Nkx-2.2** y **PPAR**.

**GATA-6-GATA-4:** son reguladores de la expresión de genes en la ruta de secreción de la insulina. Así se explica el fenotipo de diabetes observados en humanos con mutaciones del mismo. El estudio de secuenciación masiva de exomas en pacientes con diabetes neonatal y agenesia pancreática ha puesto de manifiesto la alta prevalencia de este fenotipo asociado a mutaciones *de novo* en el gen **GATA-6** y con una menor frecuencia en el gen **GATA-4**. Existen mutaciones identificadas en el gen **GATA-4** y **GATA-6** que no afectan a la formación del páncreas, pero cuyos pacientes tienen un fenotipo variable de diabetes que va desde la agenesia pancreática al desarrollo de diabetes en adultos con y sin insuficiencia exocrina.

El **GATA-6** sería un importante regulador tanto de la formación del páncreas como de la función de la célula  $\beta$  y podrían explicar el fenotipo de diabetes observados en humanos con mutaciones en dicho gen.

**SREBP-1c** y **ChREBP:** tras la ingesta de una dieta rica en carbohidratos, la glucosa estimula la secreción pancreática de la insulina elevándose de este modo la concentración hepática de la hormona. Ello conduce a la inducción de la expresión y activación del factor **SREBP-1c**, que una vez en el núcleo, promoverá la inducción del gen de la glucoquinasa. La síntesis de la **GK** incrementará la fosforilación de la glucosa generando la señal intermediaria (glucosa 6-PO<sub>4</sub>, xilulosa 5-PO<sub>4</sub>) que conducirá a la desfosforilación de **CREBP** y su translocación al núcleo. En el núcleo, coordinado con **SREBP-1c** controlará el metabolismo hepático de la glucosa. Cada nuevo gen identificado nos permite conocer los defectos metabólicos específicos que se originan, a fin de utilizar la manipulación de los genes como estrategias para lograr o mantener la salud.

En la **figura 28.3** se ve la acción coordinada de **SREBP-1c** y **ChREBP** en la regulación de la expresión de los genes glucolíticos y lipogénicos.



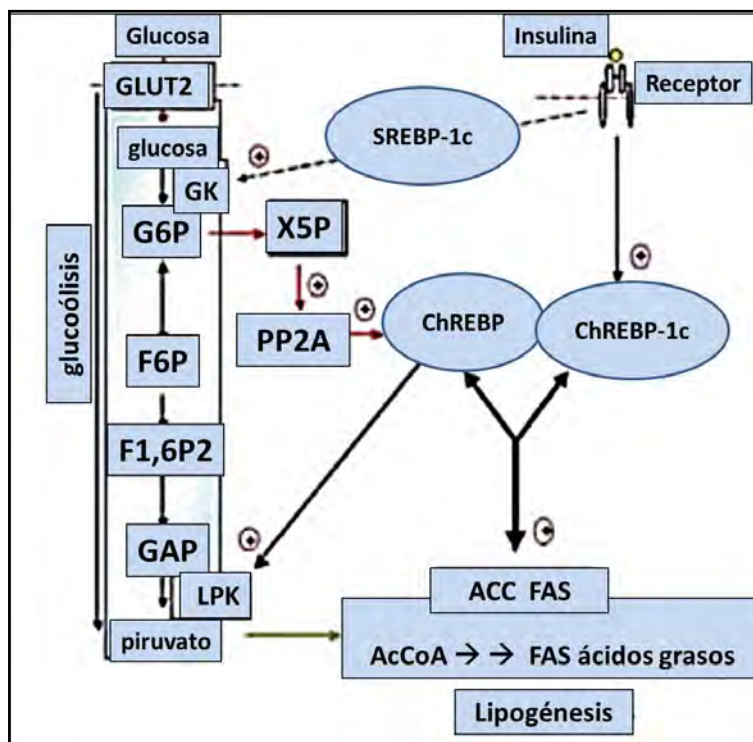


Fig. 28.3 Acción coordinada de SREBP-1c y ChREBP en la regulación de la expresión de los genes glucolíticos y lipogénicos (Molecular).

**Posibles mecanismos moleculares para la supresión de la síntesis de insulina en DM2:**

El estrés oxidativo y la subsecuente activación de la vía JNK transloca Foxo-1 del citoplasma al núcleo, con la importante translocación de PDX-1 del núcleo al citoplasma en las células β pancreáticas. En agregado, el estrés oxidativo y la subsecuente inducción de la expresión de c-Jun suprime la expresión nuclear de Maf.A en las células β. Además, es conocido que la activación de la vía JNK y la inducción de la expresión de c-Jun están involucradas en la supresión de la síntesis de insulina en la DM2 (Fig. 28.4).

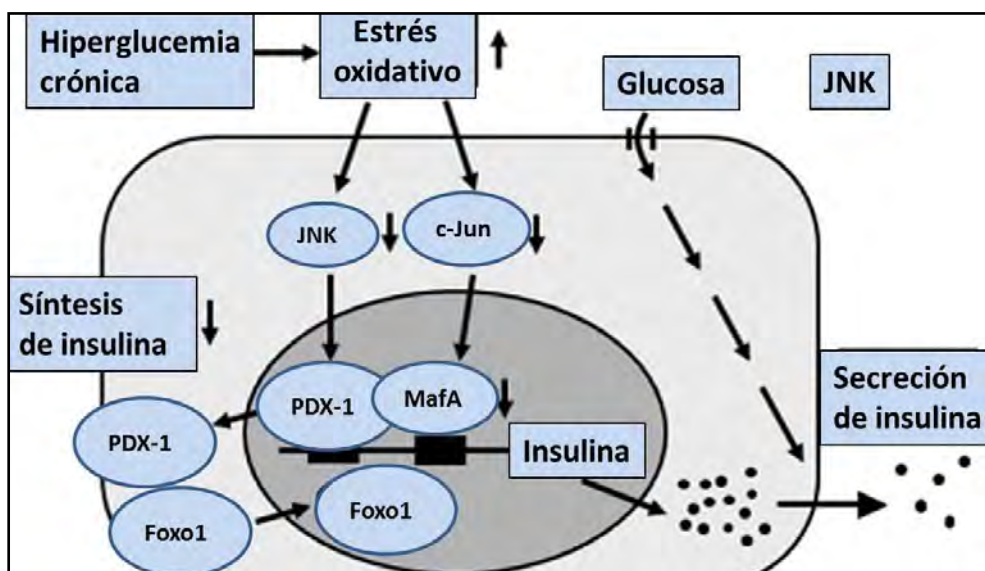


Fig. 28.4 Mecanismos de la supresión de la síntesis de insulina en DM2 (Molecular Open-i)

A. Mecanismos moleculares de la diabetes mellitus: resistina, microARN y exosoma.

La **DM** se conoce como uno de los trastornos endocrinos comunes importantes que podrían deberse a la desregulación de una variedad de vías celulares y moleculares.

La resistencia a la insulina es uno de los factores importantes que podrían jugar un papel crítico en la patogénesis de la DM. Se ha demostrado que la resistencia a la insulina se dirige a una secuencia de células y moléculas. Las vías moleculares (p. ej., quinasas PI3, coactivador-1 de PPAR $\gamma$ , microRNAs, serina/treonina quinasa Akt y fosforilación de serina) podrían inducir **DM**. Entre los diversos factores involucrados en la patogénesis, los **microARN** y los **exosomas** han surgido como factores efectivos en el inicio y la progresión de la **DM**. Una variedad de estudios indicaron que la desregulación de estas moléculas podría cambiar el comportamiento de varios tipos de células y contribuir a la progresión de la enfermedad. La **resistina** es otro factor principal que se conoce como *molécula señal involucrada en la resistencia a la insulina*. La evidencia de múltiples líneas indicó que la resistina ejerce sus efectos al afectar el metabolismo de la glucosa, la inhibición de la captación de ácidos grasos y el metabolismo, afectando a una variedad de objetivos tales como **CD36**, *proteína 1 transportadora de ácidos grasos*, *acetil-CoA carboxilasa* y *proteína quinasa*.

2. Enfermedad pancreática: pancreatectomía, fibrosis quística, pancreatitis con destrucción del tejido pancreático.

3. Enfermedad endocrina: algunos tumores pueden producir hormonas contra-reguladoras que se oponen a la acción de la insulina o inhiben su secreción. Estas hormonas son: glucagon, epinefrina, GH y el cortisol.

- a. Glucagonomas (glucagon).
- b. Feocromocitomas (epinefrina).
- c. Síndrome de Cushing (cortisol).
- d. Acromegalia (GH).

4. Diabetes inducida por drogas: el tratamiento con glucocorticoides y diuréticos pueden interferir con el funcionamiento de la insulina.

5. **Autoanticuerpos anti-insulina contra los receptores:** resistencia a la insulina Tipo B.

6. Mutaciones en el gen de la insulina: el desarrollo de **DM2** es el resultado de múltiples influencias que incluyen *estilo de vida*, *medio ambiente* y *genética*. Una dieta hipercalórica con un estilo de vida sedentario, son los principales factores que contribuyen en el desarrollo de la resistencia a la insulina y a la disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas.

La célula  $\beta$  es un tipo celular especializado que se encarga de controlar la producción, procesamiento, almacenamiento y modulación de la secreción de insulina en respuesta a cambios metabólicos, hormonales y de neurotransmisores. Una característica esencial de la vida de todo organismo es la adaptación constante de su metabolismo al entorno nutricional. La regulación del metabolismo implica no sólo una rápida modulación en la actividad de proteínas específicas, sino también un control de su síntesis a través de la **regulación de sus genes** actúan en diferentes niveles: *transcripcional*, *sinergia con otras proteínas* y *modificaciones postranscripcionales*.

El *síndrome metabólico* es conocido como un precursor frecuente de la **DM2**. Esta enfermedad podría afectar al 8% de las personas en todo el mundo. Dado que la disfunción y la pérdida de las células  $\beta$  pancreáticas tienen un papel central en el inicio/ progresión de la enfermedad y la comprensión de los procesos celulares y moleculares. Las vías asociadas con la disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas pueden proporcionar más información sobre las vías subyacentes involucradas en la **DM2**. La evidencia de múltiples líneas indicó que el *estrés oxidativo*, *el microARN* y *el ARN largo no codificante* juegan un papel importante en varios pasos. El *estrés oxidativo* es uno de los factores importantes involucrados en la patogénesis **DM2**. Esto podría afectar la función y la supervivencia de la célula  $\beta$  a través de la activación o inhibición de varios procesos y dianas, como la transducción de señales receptoras, la actividad enzimática, la expresión de genes, el transporte de canales iónicos y la apoptosis. Además del estrés oxidativo, los *microARN* y los *ARN no codificantes* han surgido como *reguladores epigenéticos* que

podrían afectar la disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas. Estas moléculas ejercen sus efectos dirigiéndose a una variedad de células y vías moleculares implicadas en la patogénesis de la DM2.

**Polipéptido amiloide de los islotes:** conocido como **IAPP: amilina**. Es una hormona de 37 aminoácidos que durante mucho tiempo se ha asociado con la progresión de la DM2. La hormona peptídica endocrina se multiplica de forma agregada para formar depósitos de amiloide en y alrededor de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos que sintetizan tanto la insulina como la IAPP, lo que lleva a una disminución de la masa de células  $\beta$  en los pacientes con la enfermedad. Los amiloides extracelulares de IAPP inducen la muerte de células  $\beta$  a través de la formación de especies reactivas de oxígeno, disfunción mitocondrial, condensación de cromatina y mecanismos apoptóticos, aunque aún no se han establecido los roles precisos de IAPP en DM2. El plegamiento incorrecto de IAPP contribuye a la aparición de DM2.

**B. Hipotiroidismo: bases moleculares de la resistencia a hormonas tiroideas (RHT):**

Es una entidad caracterizada por una disminución de la respuesta tisular a las hormonas tiroideas. El síndrome es definido por una elevación de las hormonas tiroideas libres y un nivel normal o elevado pero inapropiado de TSH. El cuadro clínico es muy variable e incluye bocio, signos de hipertiroidismo e hipotiroidismo, baja estatura, deficiencia en la maduración ósea e hiperactividad con déficit de atención. El receptor de hormonas tiroideas se caracteriza por poseer dos dominios: uno para la unión con el ADN llamado **DBD** (dominio de unión al ADN) y otro para la unión a la  $T_3$  denominado **LBD** (dominio de unión al ligando).

El receptor forma un heterodímero con el receptor de ácido retinoico (**RXR**). Las proteínas coactivadoras pueden mediar los efectos transcripcionales del receptor, al actuar sobre el complejo de iniciación de la transcripción formado por el **TF-IIB** (factor de transcripción IIB), el **TBP** (proteína de unión a la **TATA box**) y la **ARN polimerasa**, asociados al promotor **TATA box**. La activación ocurre por la unión de la  $T_3$  al dominio **LBD**, produciendo finalmente la modulación de la transcripción del gen efector. La acción final puede ser de activación o represión de la transcripción. La **RHT** está asociada a mutaciones en el gen **TRb** en forma autosómica dominante.

**Parámetros moleculares en el hipotiroidismo congénito:** en la **figura 28.5** se pueden observar la importancia de los diferentes factores de transcripción: **THOX-2, FOX-E1, NKX-2.1, PAX-8**, entre otros.

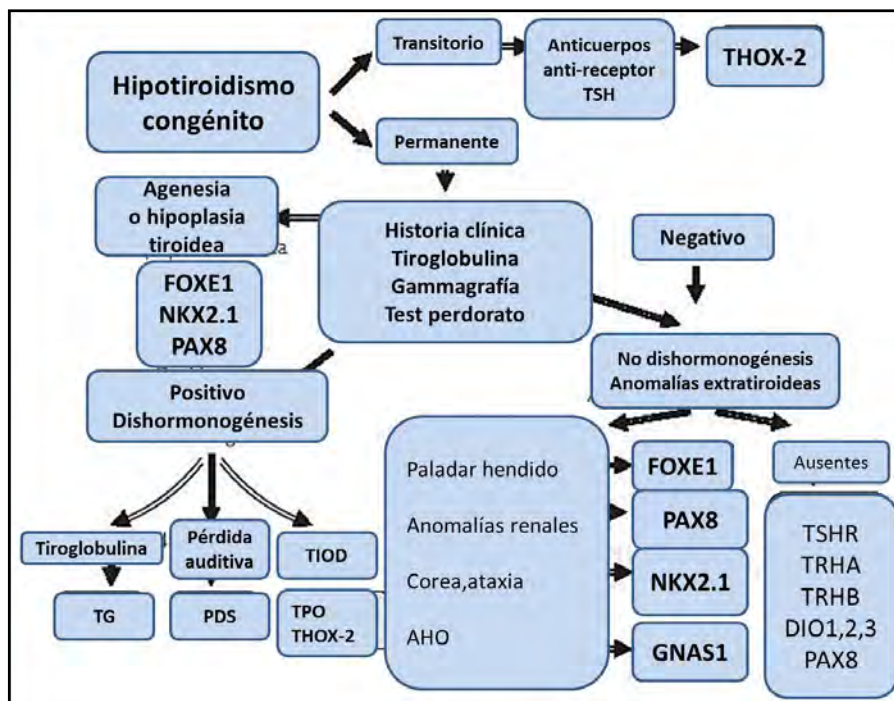


Fig. 28.5 Mecanismos moleculares en el hipotiroidismo congénito.

AHO: osteodistrofia hereditaria de Albright. GNAS: gen estimulante de la proteína G $\alpha$ . NIS: gen relacionado con la bomba de sodio-yodo. PAX-8. PDS: pendrina. TG: tiroglobulina. THOX2: oxidasa tiroidea. TIOD: defecto total de la organificación. NKX-2.1: gen tTF-1. FOX-E1: gen TIT-F2. TPO: gen de tioperoxidasa. TSHR: gen para el receptor de TSH.

**C. Hipertiroidismo:** la enfermedad tiroidea autoinmune generalmente se reconoce por la presencia de autoanticuerpos anti-tiroides peroxidasa (**TPO**) y anti-tiroglobulina (**Tg**) junto con la disparidad de la hormona tiroidea. La enfermedad de Graves es la causa más común de hipertiroidismo.

Los anticuerpos antinucleares (**ANA**) y los anticuerpos contra antígenos nucleares extraíbles (**ENA**) se reconocen como marcadores diagnósticos valiosos en la evaluación de enfermedades autoinmunes sistémicas.

Los autoantígenos son los impulsores de la respuesta autoinmune, un buen ejemplo es el receptor de TSH (**TSHR**), culpable y víctima de la enfermedad de Graves debido a su estructura única. El TSHR se divide en subunidades y existe una fuerte evidencia de que su subunidad A extracelular eliminada, no el holorreceptor, es el principal desarrollo de autoanticuerpos patógenos estimulantes de la tiroides (**TSAb**).

**D. Cushing: aportes moleculares:** se han explorado desajustes en rutas y procesos conocidos involucrados en la división y proliferación celular corticotropa.

Se han descrito cambios en varios supresores tumorales y, con menos frecuencia, en oncogenes de tumores hipofisarios en comparación con tejido normal, especialmente de **ciclina** e **inhibidores de la quinasa (CDKI)**. Los corticotropinomas expresan un nivel muy bajo de **CDKI p27**, lo que lleva a una regulación positiva de **ciclina E** y, por lo tanto, a una proliferación aumentada. Sin embargo, estos cambios parecen ser una respuesta a la fosforilación mejorada de **p27**, aumentando su degradación e impidiendo su importación en el núcleo; esto a su vez puede ser secundario a la regulación positiva de la serina-treonina quinasa **Akt**. Por lo tanto, las aberraciones intra y extranucleares en **ciclina** y **CDKI** pueden representar una reprogramación de los reguladores de la división celular por vías citoplasmáticas. Dichas vías divergen hacia afuera de la superficie celular, desde donde una gran cantidad de receptores de factores de crecimiento activan y coordinan dichas vías. El empalme aberrante del receptor 4 del **FGF** se ha postulado como uno de tales desregulaciones. Un hallazgo relevante ha sido el aumento de la expresión del receptor del *factor de crecimiento epidérmico* (**EGF-R**) en tumores. Específicamente, se sabe desde hace casi 40 años que **EGF** es estimulante del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, pero nuevos estudios identificaron la expresión de **EGF-R** en tumores hipofisarios, expresándose con mayor frecuencia en corticotropinomas (83%). Otra posibilidad es que el evento mutacional primario ocurra en un nicho de células madre, que conducen a la formación de tumores secundarios mediados por la liberación de citoquinas locales y agentes relacionados.

Se secuenció un pequeño grupo de tumores corticotropos, y se observó una serie recurrente de mutaciones en una región restringida de un gen que transcribe el ARNm para la proteasa-8 específica para *ubiquitina* péptido (**USP-8**). Este péptido disminuye la ubiquitinación y, por tanto, la degradación de **EGF-R** a medida que se recicla de la superficie celular. Los sitios de mutación específicos bloquean su asociación con 14-3-3, lo que lleva a un aumento de la actividad de **USP-8** y la consecuente disminución de la ubiquitinación del **EGF-R**, con aumento del **EGF-R** y activación de las vías de señalización celular, lo que provoca un aumento secreción de ACTH. Una encuesta reciente ha demostrado que alrededor del 36% de los tumores corticotropos albergan esta mutación **USP-8**, principalmente en mujeres jóvenes.

Estamos en camino de establecer la verdadera causa de la enfermedad de Cushing, que es responsable de un fenotipo clínico, metabólico y cosmético devastador. Aunque la mayoría de los casos pueden ser curados por un cirujano transesfenoidal experimentado, la tasa de recurrencia es significativa, y cuando estos tumores se vuelven agresivos pueden ser extremadamente difíciles de tratar. El camino a seguir exige establecer las aberraciones moleculares precisas y personalizar la mutación en determinados pacientes

para personalizar el tratamiento. Una comprensión molecular será esencial para proporcionar la mejor terapia posible.

## Referencias

- Agmon-Levin N y col. Recomendaciones internacionales para la evaluación de los autoanticuerpos contra antígenos denominados anticuerpos antinucleares. *Anales de las enfermedades reumáticas* 73(1):17–23, 2013.
- Asthana S et al. IAPP en la diabetes tipo II: la investigación básica sobre la estructura, las interacciones moleculares y los mecanismos de la enfermedad sugiere posibles estrategias de intervención doi: 10.1016/j.bbamem, 2018.
- Blázquez Fernández E, Amador Schüller Pérez. Contribuciones de la Biología Molecular a la Medicina Actual con especial énfasis en los fundamentos moleculares de la diabetes mellitus tipo 2, 2002.
- Bioquímica médica-diabetes mellitus tipo 1-2. <http://themedicalbiochemistrypage.org/es>
- Dentin, R. et al. Hepatic glucokinase is required for the synergistic action of ChREBP and SREBP-1c on glycolytic and lipogenic gene expression. *J Biol Chem* 279(19):20314-26, 2004.
- Lazo de la Vega Monroy MI, Fernández Mejía C. Factores transcripcionales en la célula  $\beta$  adulta. Universidad Nacional Autónoma de México. *Revista de Investigación Clínica* 61(5): 42-46, 2009.
- Marie, S. et al. Pyruvate kinase gene as a model for studies of glucose-dependent regulation of gene expression in the endocrine pancreatic beta-cell type. *J Biol Chem* 268 (32): 23881-90, 1993.
- Rojas A y col. Función del factor de transcripción GATA6 en la célula beta pancreática. Elsevier, 2018.
- Saeedi Borujeni MJ et al. Aspectos moleculares de la diabetes mellitus: resistina, microARN y exosoma. *J Cell Biochem* 119(2):1257-1272, 2018.
- Saeedi Borujeni MJ et al. Aspectos moleculares de la disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas: estrés oxidativo, microARN y ARN largo no codificante. *J Cell Physiol*, 2018. Doi: 10.1002/jcp.27755.
- Vernia Miralles S, Casado Pinna, M. Estudio del factor de transcripción SREBP1 en estados de resistencia a la insulina. Universidad de Valencia, 2007.
- Fröhlich E., Wahl R. Autoinmunidad tiroidea: papel de los anticuerpos antitiroideos en las enfermedades tiroideas y extratiroideas. *Fronteras en Inmunología*, 2017.
- Weetman AP Enfermedad tiroidea autoinmune. *Autoinmunidad* 37(4):337–340, 2004.
- Saeedi Borujeni MJ et al. Aspectos moleculares de la disfunción de las células  $\beta$  pancreáticas: estrés oxidativo, microARN y ARN largo no codificante. *J Cell Physiol* 234 (6): 8411-8425, 2019.
- Selmi C y col. Prevalencia de anticuerpos antinucleares extraíbles y antígenos nucleares en suero y morbilidad y mortalidad asociadas en la población general durante 15 años. *Revisiones de autoinmunidad* 15(2):162-166, 2016.
- Yang Y et al. Un panel de autoanticuerpos multiplex para la detección temprana de la actividad de la enfermedad autoinmune. *Open Journal of Rheumatology and Autoimmune Diseases* 8(2):43-52, 2018.

## GENÉTICA Y TERAPIA GÉNICA EN LAS ENDOCRINOPATÍAS

La caracterización de los genes codificadores de hormonas y receptores, inició una nueva era de la **Endocrinología**, ampliando las perspectivas sobre la etiología y la patogenia de las enfermedades endocrinas.

La **Genética** médica es la rama de la Medicina que se ocupa del diagnóstico, tratamiento y prevención de los defectos o malformaciones congénitas. El **ADN** es la base de la expresión de la información genética. En la **figura 29.1** se señala: **célula** → **núcleo** → **cromosomas** → **genes** → **hebra de ADN** formada por una **base nitrogenada** y un **fosfato**. Existen cuatro tipos de bases nitrogenadas en el **ADN**: **adenina (A)**, **guanina (G)**, **timina (T)** y **citocina (C)**.

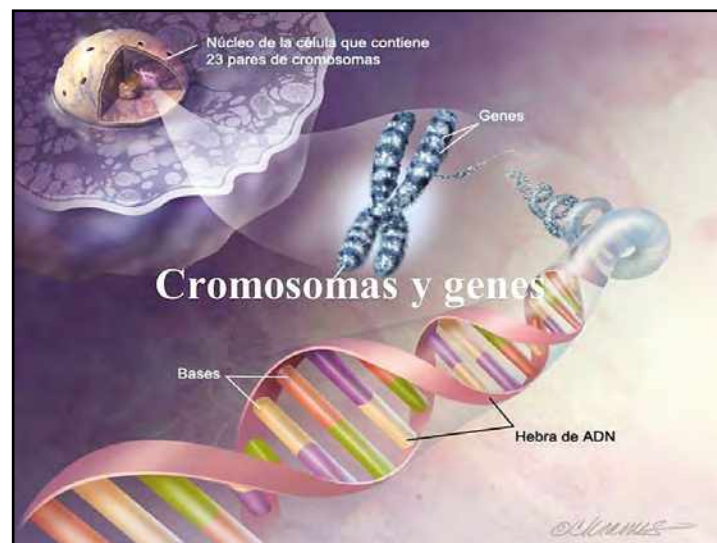


Fig. 29.1 Estructura de: núcleo, cromosomas, genes, ADN (slideplayer).

La información está codificada dentro de los **cromosomas**. Las regiones del cromosoma que definen proteínas se denominan **genes** y se hallan en *sitios específicos de los cromosomas*. La información codificada del **ADN** es copiada a un **ARN** en un proceso de **transcripción** y es transportada fuera del núcleo hacia los **ribosomas**, donde se *decodifica* para generar una *secuencia específica de aminoácidos*, en un procedimiento denominado **traducción**. El orden es: célula: **ADN** nuclear (replicación): **cromosomas, genes** → **transcripción**: **ribosomas** (citoplasma): **ARN** (replicación) → **traducción** → **proteína**.

El **gen** es una unidad heredable o **genotipo** que puede mutar y ocasionar cambios en los rasgos o **fenotipo**. Se lo ubica en un lugar o **locus** dentro del cromosoma. El **gen** es un segmento de ADN que contiene una *unidad de transcripción* y sus *secuencias reguladoras (promotor)* que pueden ser *traducidas* en una *secuencia polipeptídica*.

Cada gen comprende *exones traducibles e intrones no traducibles*, una *región anterior* no traducible (SANT), una *región posterior* (SPNT), una *región promotora* cercana e *intensificadores o silenciadores* más lejanos. Las *mutaciones* son cambios permanentes de la información contenida en el ADN que se producen por errores en el proceso de replicación, que se acelera por radiaciones ionizantes o diversos químicos.

El genoma de *Homo sapiens* comprende la secuencia de ADN contenida en 23 pares de cromosomas (moléculas lineales de ADN) en el núcleo de cada célula humana diploide: 22 autosomas y un par determinante del sexo (XX: mujeres y XY en varones).

El **código genético** es la convención por la cual una señal informativa se transforma en otra señal y consiste en *tripletes de bases* de ácido nucleico que contienen la información necesaria para la ubicación de un aminoácido en una molécula de proteína. Un **codón** es un triplete de *ARN mensajero (ARNm)* que es reconocido por un **anticodón** de *ARN de transferencia (ARNt)*. Los genes humanos pueden estar en la cadena *positiva* (sentido 3' a 5' desde el extremo del brazo corto del cromosoma) o en la *negativa* (sentido 5' a 3' desde el extremo del brazo largo del cromosoma).

El **análisis de los cromosomas y sus genes** ha inflido en el diagnóstico y el tratamiento clínico de los pacientes con endocrinopatías (**fig. 29.2**).



**Fig. 29.2 Cromosomas y genes** (MasScience).

El *genoma nuclear* contiene 99% del ADN celular, con 3.000 Megabases (Mb) que se reparten entre 46 *cromosomas* (44 autosomas y 2 cromosomas sexuales: X-Y). El número de *genes* que contiene el genoma nuclear humano se estima en un rango de 30.000 a 150.000. Los *genes* presentan *dos cadenas (doble hélice)* de ADN compuestas por *nucleótidos*: fosfato, desoxirribosa, bases nitrogenadas: *adenina (A)*, *guanina (G)*, *citocina (C)*, *timina (T)*. Los humanos somos idénticos en un 99.8%. El ADN se halla empaquetado formando una compleja estructura dinámica nucleoproteica denominada *cromatina*, cuyo estado de condensación tiene gran variación a lo largo del ciclo celular. Las *histonas* (H1, H2A, H2B, H3, y H4), son los principales componentes proteicos de la cromatina. En la estructura de un cromosoma se evidencian distintos niveles de compactación de un cromosoma humano sobre la base del superenrollamiento del eje del ADN alrededor de *octámeros de histonas*. Estas unidades estructurales o *nucleosomas* forman un primer nivel de estructura en forma de collar de cuentas, que a su vez se enrolla sobre un nuevo eje imaginario formando las *firmas*. Los pliegues de estas *firmas* introducen sucesivos grados de compactación de un cromosoma hasta un valor máximo alcanzado en la etapa de la metafase. Si el ADN del cromosoma humano 1 (247 x 106 pb) no se encontrara compactado, mediría 8,5 cm, longitud que supera decenas de miles de veces las dimensiones de una célula.

Las **histonas** octaméricas globulares son proteínas que rodean al ADN y *gobiernan la expresión de los genes, pues sus colas proteicas catalizan una gran variedad de adiciones químicas, como los grupos metilos que determinan si el gen ha de ser silenciado o expresado* (Fig. 29.3).

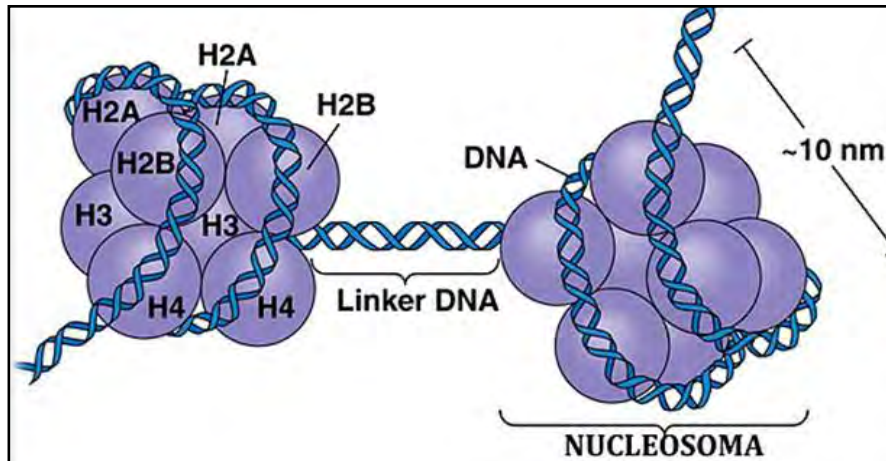


Fig. 29.3 Histonas octaméricas (googlesites).

Las alteraciones congénitas se clasifican en:

- *Morfológicas* (malformaciones).
- *Funcionales* (hipoacusia, ceguera, metabolopatías).
- *Aisladas, múltiples* (síndromes, asociaciones, secuencias).

**Etiología:**

- *Genéticas* (monogénicas) (5-8%).
- *Cromosómicas* (10%).
- *Ambientales* (teratogénicas) (7%).
- *Multifactoriales* (genes + ambiente) (25%).
- *Desconocidas* (50%).

**Enfermedades genéticas:**

En la **Figura 29.4** se presentan los tipos de enfermedades genéticas.



Fig. 29.4 Enfermedades genéticas (slidepalyer).



### 1. Monogénicas (mutaciones):

**a. Autosómica dominante (AD):** la mutación está presente en un autosoma y sólo es necesario que uno de los alelos del individuo esté mutado (heterocigota) para que se manifieste la enfermedad. La penetrancia habla de la presencia de la mutación en el heterocigota y su manifestación clínica, en cuyo caso hablamos de penetrancia completa. **b. Autosómica recesiva (AR):** la mutación génica está presente en un autosoma, y es necesario que sea homocigota, para que la enfermedad se manifieste. La condición de heterocigota no es suficiente y sólo lo hace portador de la enfermedad. Dada la necesidad de recibir ambos alelos mutados, el materno y el paterno, la presencia de consanguinidad aumenta el riesgo de padecer una enfermedad AR.

**c. Ligada al cromosoma X:** en la enfermedad ligada al X dominante, la mutación se ubica en un cromosoma X. A diferencia de la AD, hay predominancia de mujeres afectadas por ser el X el portador de la mutación y no hay transmisión varón-varón.

**d. Herencia mitocondrial:** hay un aporte desigual de genes mitocondriales al cigota que los recibe enteramente de su madre. Las mitocondrias del cigota proceden del óvulo, por lo que sólo las mujeres transmiten las lesiones en el ADN mitocondrial, pudiendo padecer las enfermedades derivadas de ellas ambos sexos por igual. El ADN mitocondrial tiene 16.569 nucleótidos en una molécula circular.

**2. Enfermedades cromosómicas:** se producen por *alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas*. Por ser organismos diploides ( $2n = 46$ ) tenemos un juego cromosómico haploide de 23 cromosomas ( $n = 23$ ) proveniente de la madre y otro del padre. El set haploide presente en el óvulo y el espermatozoide se producen a partir de la meiosis femenina y masculina cuya primera división tiene la misión de reducir el número cromosómico de ovo y espermatogonias ( $2n$ ) a la mitad. De esta manera, luego de la fecundación se forma la cigota con 46 cromosomas.

Los cromosomas pueden ser definidos como estructuras nucleares que se hacen visibles al microscopio óptico durante la división celular. Están formados por ADN y proteínas de tipo histónico y no histónico que sufren diversos procesos de compactación durante la fase M del ciclo celular, logrando que de una hebra de ADN de 2 nm de espesor se obtenga una estructura cromosómica metafásica de 1400 nm (700 nm cada cromátide hermana). Los cromosomas se clasifican en *metacéntrico, submetacéntrico, acrocéntrico y telocéntrico de acuerdo a la posición del centrómero*.

- *Alteraciones cromosómicas numéricas: poliploidías y aneuploidías.* En las primeras el número cromosómico es múltiplo del set haploide ( $n$ ), es decir  $3n$  (*triploidía*, 69 cromosomas),  $4n$  (*tetraploidía*, 92 cromosomas). Son incompatibles con la vida en línea pura y sólo sobreviven con graves distrofias en forma de mosaico, entendido como la coexistencia en un mismo individuo de más de una línea celular.

Las *aneuploidías* son modificaciones del número diploide,  $2n+1$  o bien  $2n-1$ , lo cual implica una trisomía del cromosoma que se adiciona (por ejemplo, trisomía 21) o la monosomía del cromosoma que falta (por ejemplo, monosomía X).

- *Alteraciones cromosómicas estructurales:* deleción, translocación, inversión, inserción, duplicación, isocromosoma de brazos cortos o largos, cromosoma en anillo.

**3. Enfermedades multifactoriales:** son responsables del mayor grupo de las enfermedades genéticas. En este tipo de enfermedad el *factor genético y el ambiental* están involucrados. Se dice que la constitución genética produce la *predisposición* a padecer determinada enfermedad y que el factor ambiental actuaría como *desencadenante*. Esta susceptibilidad estaría determinada por el efecto aditivo de muchos genes (poligenes).

**1. Acromegalia:** del griego “*akros*”, extremidades; “*megas*” grande. Algunos adenomas se relacionan con expansión clonal celular por mutaciones somáticas. Se detectó mutación en la proteína estimuladora **Gsa** en más de 40% de los **somatotropinomas**.

Las mutaciones en dos sitios críticos (mutaciones **Gsp**) inhiben la actividad de la GTPasa, que provoca activación de la **adenilciclasa**, produciéndose una secreción incontrolada de GH y una hiperplasia somatotropa. En la patogénesis tiene función importante la pérdida del carácter heterocigoto (inestabilidad

cromosómica) de los cromosomas 11, 13 y 9 (macroadenomas invasores) y la activación del gen **PTTG** (gen de transformación tumoral hipofisaria), sobreexpresado en tumores hipofisarios funcionales. La mutación de **Gsp** (gen de la subunidad de la proteína G (Gs) estimuladora es el defecto genético más frecuente en asociación con tumores secretores de GH. Otros oncogenes implicados: **Ras** y **Pttg**. En la **figura 29.5** se muestra el **cromosoma 11** asociado a **acromegalia**.

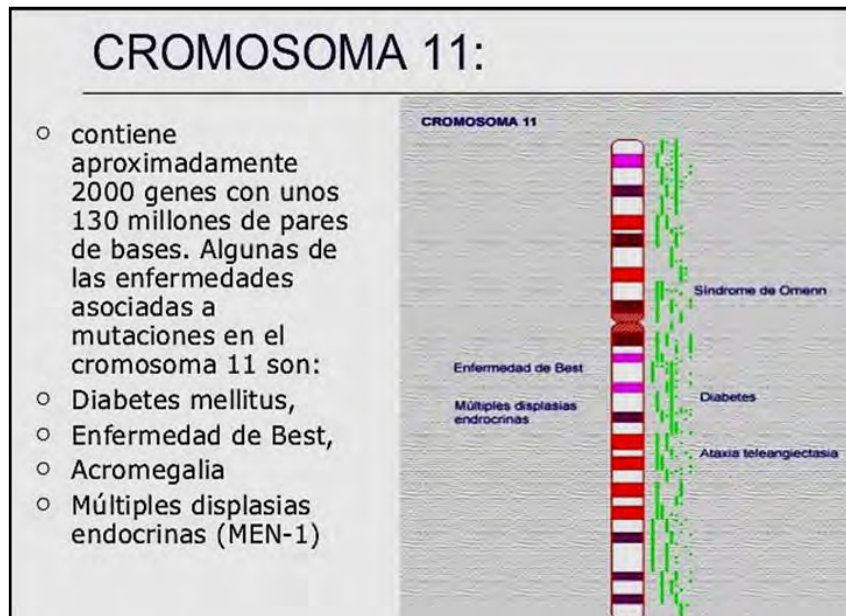


Fig. 29.5 Cromosoma 11 asociado a acromegalia (slideshare).

El *síndrome de McCune-Albright*, asociado con displasia ósea múltiple, pubertad precoz y manchas “café con leche” puede cursar con *acromegalia* por alguna mutación que activa la subunidad alfa de la proteína Gs.

La acromegalia puede asociarse con hiperparatiroidismo, tumores neuroendocrinos con neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1), y mutaciones de línea germinal para el gen *demenina*.

**2. Gigantismo:** la **figura 296** muestra las causas de gigantismo. La forma familiar es genética, con redundancia de cromosoma sexuales.

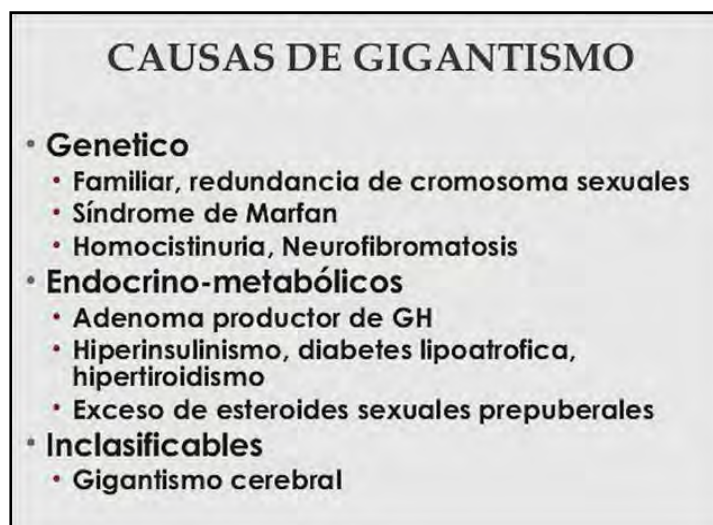


Fig. 29.6 Causas de gigantismo (Melmed).

**Acrogigantismo:** se describió en pacientes pediátricos el gen **X-LAG** (acrogigantismo ligado a X) por duplicación genómica Xq26.3, que aumenta la producción de GH. La duplicación de **GPR101** (gen que codifica para proteína G) se encuentra sobreexpresada en pacientes con lesiones hipofisarias y se relaciona con **X-LAG** en adultos con acromegalia

### 3. Enanismo:

La **acondroplasia** es la forma más común de **enanismo** (70%). Es una enfermedad *autosómica dominante con penetrancia completa*. Se debe a una mutación en el gen del receptor 3 del *factor de crecimiento fibroblástico* (FGFR3) en el **cromosoma 4 (4p16.3)** (Fig. 29.7).

El 90% se debe a mutaciones nuevas que se originan en las células germinales de padres sanos, asociada a una edad aumentada. En la mayoría de los casos (97%) la mutación presente es la transición G1138A, en el dominio transmembrana del gen. En el resto se presenta la transversión en el dicho nucleótido.

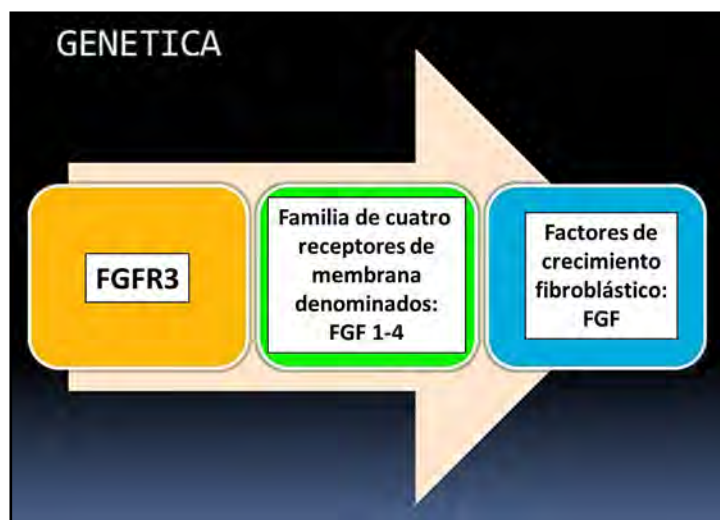


Fig. 29.7 Genética de la acondroplasia (slideshare).

La **Figura 29.8** muestra el tipo de herencia de la acondroplasia.

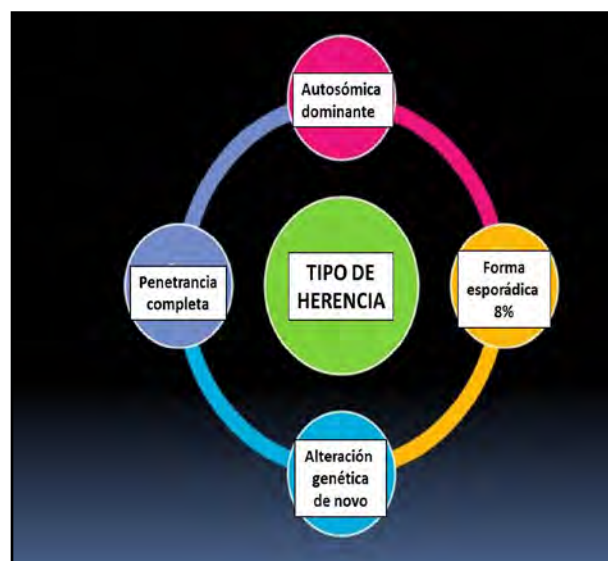


Fig. 29.8 Tipo de herencia de la acondroplasia (slideshare).

La **figura 29.9** muestra el cromosoma y gen de la acondroplasia:



Fig. 29.9 Gen de la acondroplasia en cromosoma 4 (slideshare).

**4. Diabetes insípida (DI):** se debe a una mutación en el gen AVP ubicado en el *cromosoma 20p13* que codifica para una proteína precursora constituida de *arginina-vasopresina* y dos proteínas asociadas, la *neurofina 2* y la *copeptina*. Casi todos los casos tienen un patrón de herencia autosómico dominante. En pocos casos se ha observado un patrón autosómico recesivo o ligado al X.

La **figura 29.10** muestra las causas de diabetes insípida (DI):

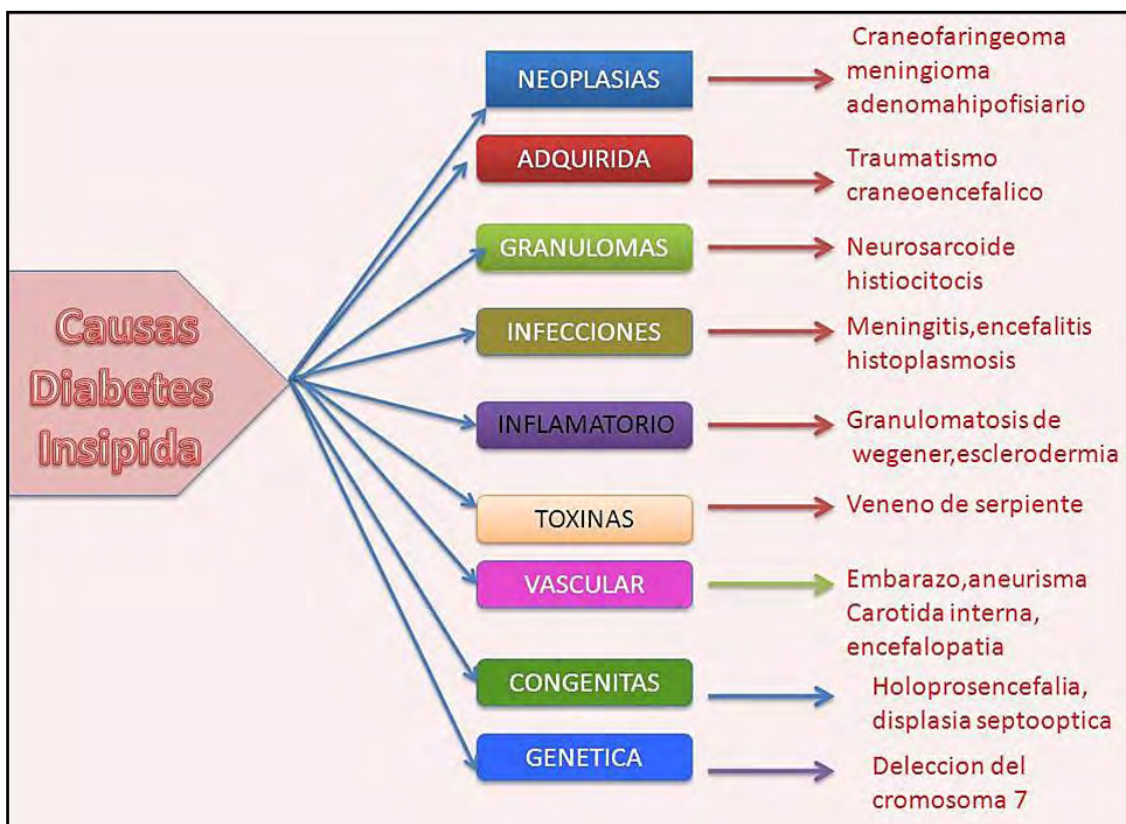


Fig. 29.10 Causas de DI (slideshare).

**Genética:** delección del cromosoma 7 y mutación en cromosoma 20 **fig. 29.11**).

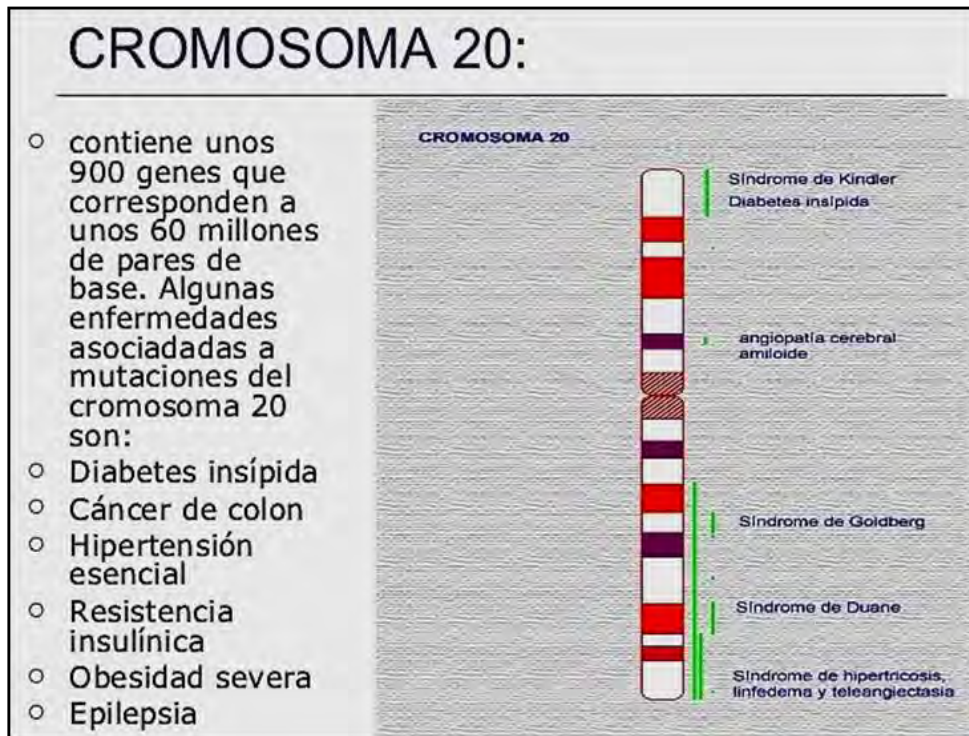


Fig. 29.11 DI asociada al cromosoma 20 (slideshare).

**DI nefrogénica congénita:** presenta mutaciones ligadas al cromosoma X a nivel del receptor V2 (Xq28) (90%) y autosómica congénita a nivel del gen de la acuaporina 2 (10%) (Fig. 29.12).

<b>DIABETES INSIPIDA CONGÉNITA</b>	<b>Ligada al cromosoma X Autosómica congénita</b>	<b>Autosómica congénita</b>
<p>Se manifiesta desde la primera semana de vida con vómitos, estreñimiento, hipertermia, hipernatremia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Causa congénita más frecuente</li> <li>• Mutaciones en el receptor V2 (Xq28)</li> <li>1. Expresión del receptor con baja afinidad a la ADH</li> <li>2. Tráfico intracelular del receptor: defectuoso</li> <li>3. Reducción de la transcripción del gen codificador</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 10% de casos</li> <li>• Mutaciones en el gen de la acuaporina 2, cromosoma 12q13</li> <li>• Autosómica: Dominante Recesiva</li> </ul>

Fig. 29.12 DI nefrogénica congénita: mutaciones (slideshare).

En la figura 29.13 se presentan las mutaciones del gen AQP2.

## AQP2

- Participa en las etapas finales de concentración de la orina en los conductos colectores renales. En condiciones de diuresis se encuentra en vesículas intracelulares. Por acción de la vasopresina es excitada a la membrana apical permitiendo la reabsorción de agua del filtrado glomerular
- 
- Individuos con mutaciones en el gen de AQP2 padecen una forma severa de Diabetes Nefrogénica Insípida (NDI) con herencia recesiva y pueden llegar a liberar hasta 20 L de orina por día. Se piensa que la sobreexpresión de AQP2 pueda contribuir en estados de retención de líquido encontrados en pacientes con fallo cardíaco o embarazadas

Fig. 29.13 Mutaciones en el gen AQP2 (slideshare).

### 5. Diabetes mellitus (DM):

**a. Diabetes mellitus tipo 1 (DM1):** se ha reconocido una asociación entre marcadores genéticos del complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y la DM1. La mayoría de los pacientes DM1 insulino-dependientes, presentan *autoanticuerpos* frente a proteínas de las células  $\beta$  del páncreas, lo que indica un origen autoinmune.

En la etiopatogenia de la DM1 se distinguen *factores genéticos y ambientales*.

La enfermedad cursa en forma silenciosa y la aparición de autoanticuerpos dirigidos contra epítopes específicos del islote  $\beta$  pancreático se manifiesta cuando la enfermedad ya está instaurada y cuando la masa de células  $\beta$  ha disminuído en forma considerable. En el curso natural de la DM1, los factores genéticos de predisposición se reconocen como el evento primario, seguido del factor gatillador del proceso inmunológico que se hace evidente con la presentación de marcadores de autoinmunidad.

La DM1 presenta haplotipo HLA-DR3, HLA-DR4 o ambos. Aunque la DM1 es una enfermedad poligénica, los genes de la región HLA, y en especial los genes HLA clase de clase II: DQA1, DQB1 y DRB1, son los principales factores de susceptibilidad genética frente a la enfermedad. La región HLA se ubica en el *brazo corto del cromosoma 6*, en una región que contiene más de 200 genes, de los cuales el 40% se estima relacionado con la función inmune. Esta región presenta una fuerte tendencia a mantener haplotipos compuestos de marcadores genéticos que muestran un alto desequilibrio de ligamiento. Los haplotipos que confieren mayor riesgo de desarrollar DM1A (autoinmune) son DQA1\*0501D-QB1\*0201 (DQ2), que es heredado en forma conjunta con el alelo DRB1\*0301 (DR3) y el haplotipo DQA1\*0301-DQB1\*0302 (DQ8), heredado con el alelo DRB1\*0401 (DR4).

Los portadores de estos haplotipos son denominados heterocigotos DQ2/DQ8 o DR3/DR4. Se ha comprobado que el gen DQB1 es el que tiene un mayor poder predictivo, mediado por los alelos de susceptibilidad DQB1\*0201 y DQB1\*03027-8. Otros alelos HLA clase I también han sido relacionados con la DM1, tales como HLAB\*3906 o HLA-A\*2402 (susceptibilidad) y HLA-B\*5701 o HLA-A\*1101 (protección).

La mayoría de los pacientes con DM1 presentan *autoanticuerpos* anti-islote (ICA), anti-insulina (IAA), anti-decarboxilasa de ácido glutámico (GAD), antígeno 2 de insulinoma (IA-2) y transportador de zinc (ZnT8).

Existen 20 regiones cromosómicas para los genes de la DM1.

HLA: familia de genes que permiten la identificación de moléculas propias y extrañas (invasoras).

En la **figura 29.14** se observa la susceptibilidad genética de DM1. Se marcan los genes principales: **HLA-DR, HLA-DP y HLA-DQ**, ubicados en el brazo corto del cromosoma 6.

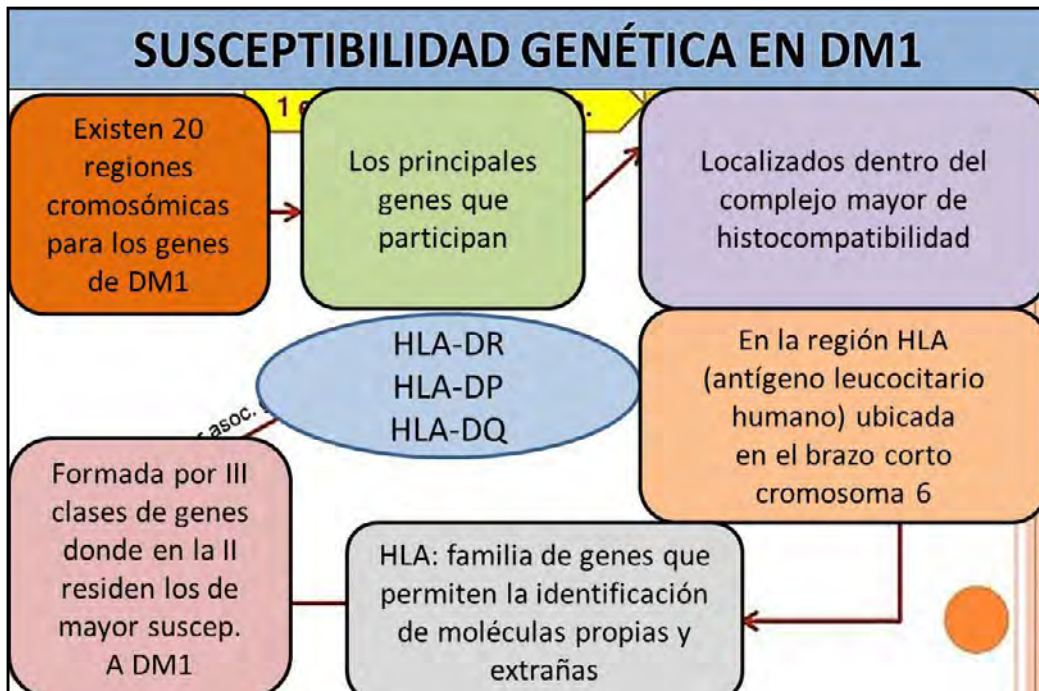


Fig. 29.14 Susceptibilidad genética en DM1 (slideshare).

La **figura 29.15** muestra aspectos moleculares de la DM1 ante la insuficiencia de insulina.



Fig. 29.15 Diabetes tipo 1 (Diabetes education on line).

### **Marcadores no HLA en la DM1:**

- **Gen CTLA-4 (LT asociado al antígeno 4: locus IDDM12):** es un buen candidato para **DM1** dado que es un regulador negativo de la activación de los LT. Se encuentra en el cromosoma 2q33. Se sabe que esta región contiene por lo menos tres genes.

- **CD-28, CTLA-4,** gen de la molécula coestimuladora inducible (**ICOS**): juegan un papel importante en la función/regulación inmune y podrían ser responsables de la asociación genética ligada a desregulación del sistema inmune. En humanos, se han identificado varios polimorfismos del gen **CTLA-4**.

- **Gen de insulina (INS): locus IDDM2:** fue el segundo de los genes candidatos propuestos para **DM1**, en parte por la presencia de autoanticuerpos específicos contra insulina. La región que rodea al gen **INS** en el cromosoma 11p15 ha sido vinculada con **DM1**. Posee una región repetida en tándem de número variable en el promotor del gen **INS**, la cual es importante para su regulación. Los alelos en esta región se dividen en tres clases. Se encontró que los alelos **clase I de INS** se asocian con un mayor riesgo de padecer **DM1**, mientras que los alelos de clase III están relacionados con su protección.

- **Gen tirosina fosfatasa linfoide (PTPN-22):** se ubica en el cromosoma 1p13 y codifica para la proteína tirosina fosfatasa linfoide también conocida como **Lyp** que inhibe la transducción de señales del receptor de LT (**TCR**). Es una proteína intracelular que interactúa con **Csk**. Este complejo proteico inhibe la señalización del **TCR** y reduce la activación de LT.

- **Helicasa inducida por interferón (IFIH-1):** es inducido por interferón (**IFIH-1**) y está localizado en el cromosoma 2q24.3. Un estudio de asociación a gran escala de **SNPs** identificó el gen **IFIH-1** como un nuevo locus para **DM1**. Desempeñaría un rol en la protección de infecciones virales al ser capaz de responder a ácidos nucleicos virales en el citoplasma y de esa manera gatillar tanto una respuesta antiviral, como una respuesta apoptótica. Contribuye con la respuesta inmune innata mediante la liberación de interferón- $\gamma$  que induce apoptosis de las células infectadas por virus.

- **Receptor a de interleuquina-2 (IL-2RA):** se lo ubica en el cromosoma 10p15.1 como un marcador potencial asociado con **DM1**. Está compuesto de 8 exones y codifica para la cadena  $\alpha$  del complejo del receptor de **IL-2**. Es fundamental en la regulación inmune.

El determinante genético asociado a la **DM1** es la región del complejo mayor de histocompatibilidad (**HLA**) situado en el cromosoma 6p21.3. Otros genes como el de la insulina (**INS**), localizado en el cromosoma 11p15.5, se expresa en células beta/timo y cumple una importante función en la supresión de la proliferación LT por estímulos inmunogénicos. En la **figura 29.15** se muestran aspectos moleculares de la **DM1**.

### **b. Diabetes mellitus tipo 2 (DM2):**

La **DM2** es una de las epidemias del siglo XXI. Es un síndrome heterogéneo, endocrino-metabólico complejo, de *etiología multifactorial*, en la que se combinan la *resistencia a la insulina* y la *inadecuada secreción de insulina compensatoria* por células  $\beta$  del páncreas. La susceptibilidad de la **DM2** está determinada por el efecto combinado de **factores genéticos y ambientales**:

**A. Factores genéticos:** los hijos de un progenitor diabético tienen un 40% de riesgo de desarrollar **DM2**. Si ambos padres son diabéticos, el riesgo aumenta a un 70%. Otros autores relacionan estos hallazgos con posibles *mecanismos epigenéticos* a través de la expresión diferencial de esta enfermedad según el sexo de los progenitores. Los primeros estudios para identificar genes de susceptibilidad en la **DM2** fueron los de ligamiento. En este sentido existen diferentes ejes como factores de predisposición: *la resistencia a la insulina y la disfunción de células  $\beta$*  (**fig. 29.16**).



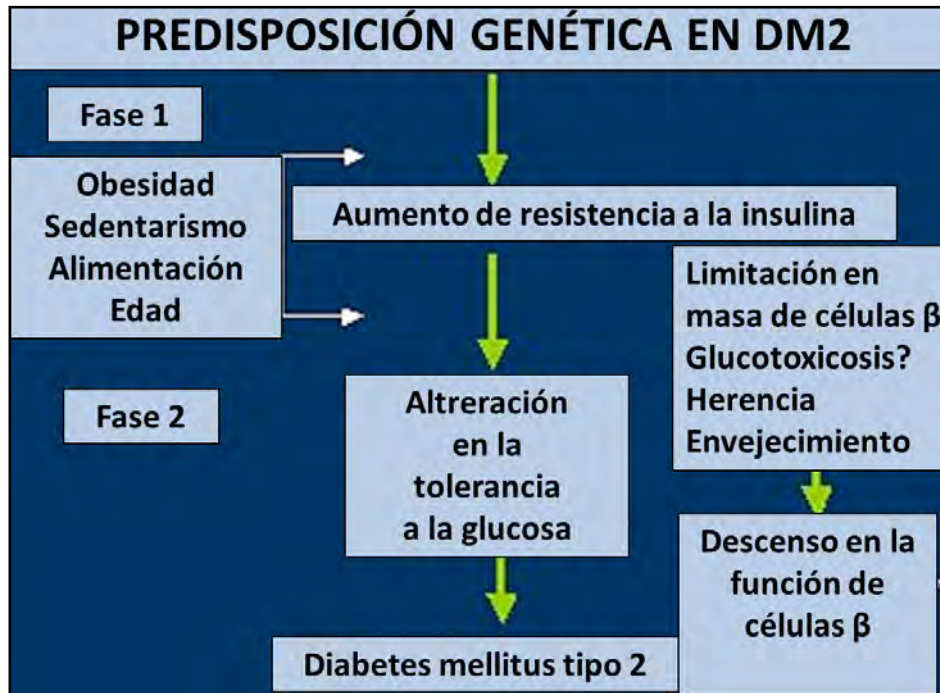


Fig. 29.16. Predisposición genética en DM2 (Medwave).

La DM2 se asocia a 3 genes: **PPARG**, **KNCJ11** y **TCF7L2**.

La primera variante genética implicada, el **Pro12Ala** del gen del **PPARG**, codifica un receptor nuclear **PPAR $\gamma$** , expresado de modo preferente en el tejido adiposo, en el que regula la transcripción de genes implicados en la adipogénesis; los individuos homocigotos para el alelo de la prolina son más insulino-resistentes y tienen un 20% más de riesgo de desarrollar **DM2**.

**KCNJ11**: codifica los canales de potasio de las células  $\beta$  y está funcionalmente relacionado con el receptor **SUR1** de las sulfonilureas.

**TCF7L2**: codifica proteínas implicadas en la secreción de insulina, es el gen más fuertemente asociado con la **DM2**.

Se ha documentado que el gen **HMGAI** muestra gran asociación respecto a la **DM2**.

Se conocen más de 250 genes relacionados con **DM2** que codifican para proteínas involucradas en la señalización de la insulina, en el transporte de glucosa, en la síntesis de glucógeno, en la síntesis y absorción de ácidos grasos y en la diferenciación adipocítica.

- **Calpaína 10 (CAPN10)**: uno de los pocos genes que parece estar asociado al riesgo y etiología de **DM2**. Se ha demostrado que es una parte importante del sistema de secreción de la insulina. Existen varios polimorfismos asociados con el riesgo a padecer **DM2**, particularmente el **SNP43, 19** (inserción/delección 19) y 63.

- **Receptor activador de los peroxisomas (PPAR)**: factores de transcripción que pertenecen a la subfamilia de receptores hormonales nucleares y forman heterodímeros con los *receptores X de los retinoides (RXRs)*, regulando la transcripción de varios genes. Existen varios subtipos: **PPAR- $\alpha$** ,  **$\delta$** ,  **$\gamma$** . El **PPAR- $\gamma$  2** participa en la regulación del depósito de ácidos grasos en el adipocito y se expresa especialmente en el tejido adiposo blanco. El polimorfismo Pro12Ala se ha asociado con mayor riesgo de obesidad y con mayor índice de cintura-cadera (**ICC**).

- **Coactivador-1 de PPAR-g 2 (PGC-1)**: proteína nuclear involucrada en el metabolismo oxidativo mitocondrial. Se han identificado dos subtipos (a, b). El subtipo a se descubrió como un gen termorregulador del tejido adiposo pardo. Se demostró que interviene en múltiples etapas de diversos procesos

metabólicos: biogénesis mitocondrial, oxidación de ácidos grasos y gluconeogénesis. El **PGC-1** participa en la expresión de los transportadores de glucosa (**GLUT-4**) y en la gluconeogénesis hepática.

- **Proteínas desacopladoras (UCP) y receptor b3 adrenérgico (ADR b3)**: proteínas involucradas en la regulación del balance de energía controlando negativamente la secreción de la insulina con una disminución del ATP generado en el metabolismo de la glucosa. El polimorfismo Cys551 de UCP3 se asocia con obesidad y **DM2**.

- **Sustrato del receptor de la insulina-1 (IRS-1)**: proteína citosólica expresada en casi todos los tejidos que tiene varios sitios de fosforilación, uno en el receptor de insulina y el otro en el dominio SH2 de la fosfatidil inositol 3 quinasa (**PI-3**) para la activación y translocación de los transportadores de glucosa. La variante Gly972Arg del **IRS-1** es la más frecuente en pacientes con **DM2**.

- **Receptor de la sulfonilurea (SUR1)**: la sulfonilurea es un hipoglucemiante oral que promueve la secreción de insulina en los pacientes con **DM2** e interactúa con el receptor de sulfonilurea de las células  $\beta$  pancreáticas. Es un miembro de la superfamilia de ATPasas de tráfico que unen ATP.

- **Grelina**: ligando endógeno del *receptor para la hormona de crecimiento (rGH)* y se relaciona con la regulación de la liberación de GH y hormona liberadora de la hormona de crecimiento hipotalámica (**GHRH**). En este gen se han reportado diversos polimorfismos en niños altos y obesos, donde las variantes Leu72Met y Arg51Gln se asocian con una baja secreción de la insulina inducida por glucosa y con un alto índice de masa corporal.

- **Adiponectina (Acrp30)**: hormona secretada por los adipocitos que regulan la homeostasis de la glucosa y el metabolismo de los lípidos. Controla el peso corporal, a través de la acción de la insulina en el músculo e hígado e incrementa la oxidación de los ácidos grasos en el músculo. El polimorfismo Arg112Cys se asocia con altos niveles de adiponectina en plasma. Se han reportado también 12 SNPs en el gen de la adiponectina (**apM1**) siendo el SNP10 el más frecuente en sujetos obesos.

**microARNs: pequeñas cadenas de ARN** de 20 a 27 nucleótidos, que inhiben la expresión de múltiples genes reguladores del desarrollo. Cada **miARN** puede inhibir la expresión de unos pocos a más de 800 genes. Se conocen más de 300 **miARNs** humanos distintos, tales como **miR-124**, **miR-let7b**, que en su conjunto regulan alrededor de 20.000 genes en nuestro genoma. El **microARN** pancreático más abundante se denomina **miR-375** y su sobreexpresión inhibe la secreción de insulina mediada por glucosa. La disminución de **miR-375** aumenta la secreción de insulina. El mecanismo es coherente con un efecto a nivel de la exocitosis de insulina. Otro transcrito blanco de miR-375 es el receptor 2 de adiponectina, que sugiere conexiones metabólicas, ya que podría actuar también a nivel de la acción de la insulina. El **cuadro 29.1** sintetiza los genes candidatos asociados a **DM2**.

Cuadro 29.1 Genes candidatos asociados a **DM2**

Gen	Cromosoma	Función del gen/fenotipo
<b>CAPN10</b>	2q37.3	Localiza en plasmalema-citoplasma. Actividad enzimática tipo cisteín-proteasa. Pertenecer al grupo de las peptidasas de las calpainas.
<b>PPAR-<math>\gamma</math>2</b>	3p25	Proteína nuclear involucrada en las vías de los ácidos grasos. Actividad de receptor nuclear dependiente de ligando (similar a receptores esteroides nucleares).
<b>PPAR</b>	4p15.1	Localiza en núcleo-citoplasma. Involucra: procesamiento de ARNm, diferenciación de adipocito, oxidación de los ácidos grasos, gluconeogénesis, termorregulación, receptor nuclear y cofactor transcripcional.
<b>UCP-1</b>	4q28-q31	Localiza en la membrana mitocondrial del tejido adiposo pardo. Participa en el transporte de protones.
<b>UCP-2</b>	11q13	Localiza en la membrana interna mitocondrial. Involucra el transporte de protones y se relaciona con la obesidad.

<b>UCP-3</b>	11q13	Localiza en la membrana mitocondrial. Involucra: metabolismo de lípidos, intercambio gaseoso respiratorio y transporte de protones.
<b>IRS-1</b>	2q36	Proteína citoplasmática que se une al receptor de la insulina y activa la cascada de señalización de la glucosa.
<b>SUR-1</b>	11p15.1	Miembro de la superfamilia de proteínas ABC que unen ATP y transportan moléculas intra/extra membrana. Algunas mutaciones se han asociado con DM2.
<b>GRELINA</b>	3p26-p25	Ligando endógeno para el receptor de GH que regula su secreción. Involucra señalización acoplada a proteínas G.
<b>ADIPONECTINA</b>	3q27	Proteína integral que se expresa en el tejido adiposo. Hormona secretada por los adipocitos que regula la homeostasis de la glucosa y el metabolismo de lípidos.

**B. Factores ambientales:** en la DM2 se asocian *predisposición genética con factores ambientales y de comportamiento*, especialmente relacionados con el estilo de vida: *dieta, sedentarismo, exceso de peso y obesidad abdominal*. La actividad física sistemática aporta beneficios en la salud, fundamentalmente en pacientes diabéticos, debido a que aumenta el contenido mitocondrial del músculo esquelético, mejora la sensibilidad a la insulina y permite un control más adecuado de las cifras de glucemia, favoreciendo la reducción de las complicaciones cardiovasculares. Además, el ejercicio no solo disminuye los niveles de marcadores inflamatorios como **CRP, IL-6 y TNF- $\alpha$** , sino que eleva las concentraciones de citoquinas anti-inflamatorias (**IL-4, IL-10, TGF- $\beta$** ), que suprimen la producción de citoquinas proinflamatorias relacionadas con desordenes metabólicos (**IL-1, IL-2 y TNF $\alpha$** ).

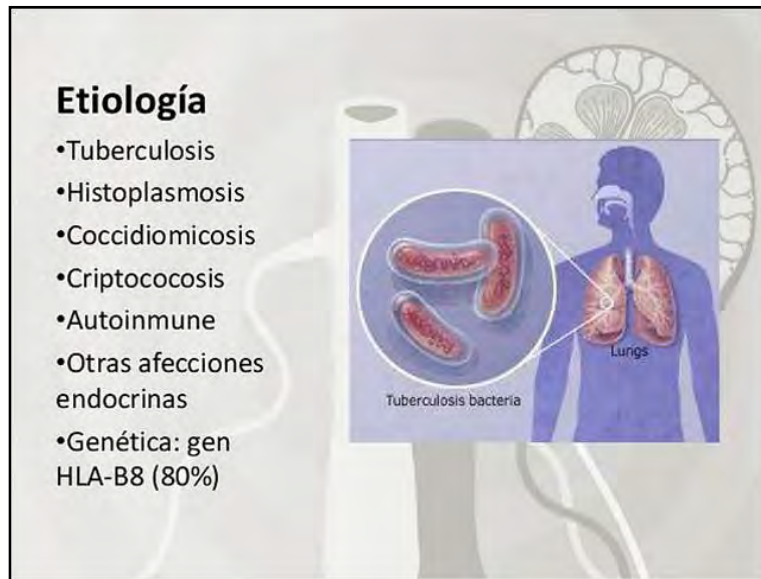
**Obesidad:** se ha demostrado que causa resistencia a la insulina y representa el primer paso en la historia natural de la enfermedad. Inicialmente, en individuos destinados a ser diabéticos, las células  $\beta$  pancreáticas compensan la resistencia a la insulina al secretar niveles aumentados de esta, así asegura la euglucemia postprandial. La hiperglucemia en los pacientes resistentes a la insulina se desarrolla más tarde, cuando las células  $\beta$  pancreáticas fallan en la compensación. Al analizar el papel de la obesidad en relación con la DM2 se pensaba que el tejido adiposo funcionaba únicamente como depósito de grasa; sin embargo, en la actualidad se sabe que los adipocitos desempeñan una función autocrina, paracrina y endocrina, es decir, liberan sustancias llamadas *adipoquinas pro-inflamatorias* como la *resistin*.

Se documentó una probable explicación a la elevada prevalencia de la obesidad a nivel mundial: en las poblaciones tradicionales, con estilos de vida con períodos alternantes de abundancia y escasez de alimentos a lo largo de su vida, desarrollaron un genotipo de mayor eficiencia metabólica para el almacenamiento de grasa corporal (teoría de los genes ahorradores) y, por tanto, para una gran capacidad de sobrevivencia durante los períodos de escasez. Por otro lado, en las sociedades modernas, donde los estilos de vida actuales parten del incremento del consumo de alimentos ricos en energía y el bajo gasto energético, este genotipo podría actuar en desventaja y dar como resultado la obesidad, la hiperinsulinemia y la DM2. El envejecimiento es otro de los factores de riesgo a tener presente. Es referido por autores que, unido a la presencia de hábitos inadecuados del estilo de vida, pudiera asociarse a que esta enfermedad aparezca con más frecuencia.

**6. Síndrome de Cushing (SC):** la mayoría de casos del SC no son heredables. Sin embargo, aunque muy raramente, algunos individuos pueden heredar la tendencia a desarrollar tumores en las glándulas endocrinas principales. En la hiperplasia suprarrenal bilateral macronodular, por ejemplo, niños o adultos jóvenes pueden desarrollar pequeños tumores productores de cortisol en las glándulas suprarrenales.

- **Síndrome de Cushing familiar:** algunas personas con trastornos genéticos raros son más vulnerables a los tumores en una o más glándulas que influyen sobre los niveles de cortisol y tienen más probabilidad de desarrollar el SC. Dos de estas enfermedades son la *neoplasia endócrina múltiple tipo 1* y la *enfermedad suprarrenal micronodular pigmentada primaria*.

La **figura 29.17** muestra una etiología genética: gen HLA-B8 (80%).



**Fig. 29.17 Etiología de SC** (slideshare).

**7. Enfermedad de Addison (EA):** hay dos síndromes poliglandulares de naturaleza autoinmune (**SPA tipo I y II**), con cierta susceptibilidad genética, en los que entra a formar parte la EA. Estos síndromes son debidos al desarrollo de autoanticuerpos y/o LT activados frente a proteínas de las células endocrinas. La infiltración linfocitaria y destrucción posterior de la glándula provoca una insuficiencia hormonal secundaria. En ambas asociaciones (**SPA I y II**), existen de un 30 a un 50% de los pacientes con familiar afectado. Todo parece sugerir que se hereda susceptibilidad a sufrir procesos autoinmunes por trastornos en la inmunorregulación, localizada cerca del locus del **HLA**.

**Hipoplasia suprarrenal congénita:** forma grave con insuficiencia completa y muy precoz. Hay cuatro formas en función del tipo de alteración genética que conllevan diferentes patologías asociadas: recesivo ligado a X por mutación del gen DAX-1, síndrome de los genes contiguos, autosómica recesiva y formas esporádicas.

**Adrenoleucodistrofia (ALD):** defecto en la oxidación de los ácidos grasos de cadena muy larga (AGCML) que cursa con *insuficiencia suprarrenal y desmielinización progresiva*. Se debe a mutación en Xq28, gen ABCD1 defectuoso (**fig. 29.18-29.19**).

**ADRENOLEUCODISTROFIA:** mutación en Xq28

- Defecto en la beta oxidación de los AGCML
- Insuficiencia suprarrenal y desmielinización
- No se presenta antes de los 3 años

Lesiona las neuronas cerebrales y afecta a las glándulas suprarrenales

#ADAM

**ISR**

- Coma
- Inapetencia
- Hiperpigmentación cutánea
- Pérdida de masa muscular
- Debilidad muscular
- Vómitos

**Fig. 29.18 Adrenoleucodistrofia (ADAM).**

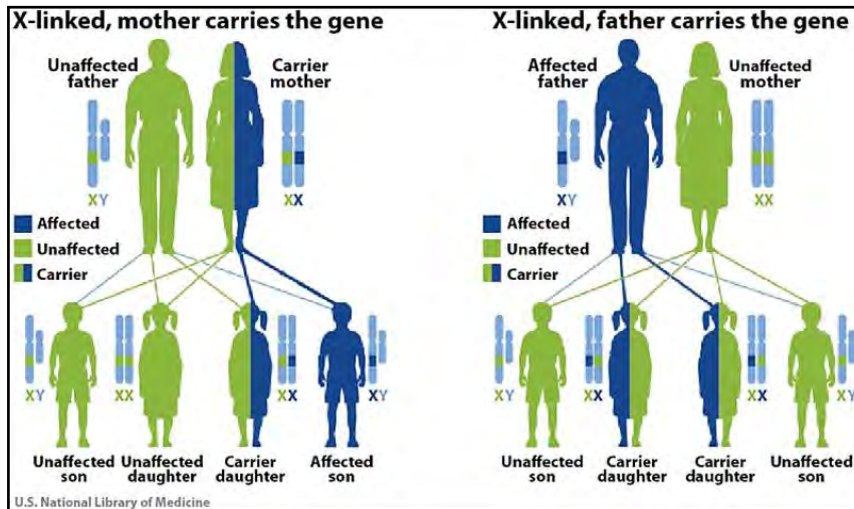


Fig. 29.19 Adrenoleucodistrofia (ADAM).

La **figura 29.20** muestra aspectos moleculares responsables de la degradación anómala de los ácidos grasos de cadena muy larga.

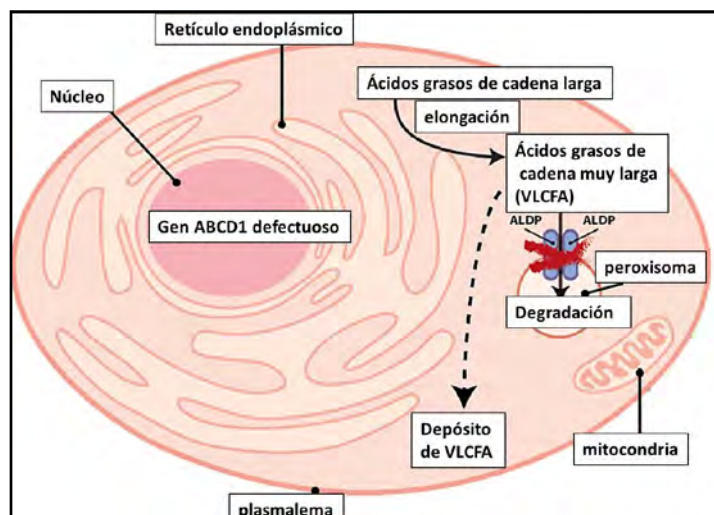


Fig. 29.20 Adrenoleucodistrofia (ADAM).

Los *ácidos grasos de cadena muy larga* (VLCFA) que se acumulan en la adrenoleucodistrofia (ALD) son el resultado, mayoritariamente, de la elongación de los ácidos grasos de cadena larga. Para mantener el equilibrio justo en la homeostasis de los VLCFA, su exceso ha de ser degradado. Los VLCFA sólo pueden ser degradados en los peroxisomas. Todas las células del cuerpo, a excepción de los glóbulos rojos, tienen peroxisomas. La ALD es causada por mutaciones en el gen ABCD1 que produce la proteína de la adrenoleucodistrofia (ALDP). La ALDP actúa como un transportador de VLCFA desde el citosol hasta el interior del peroxisoma. Una deficiencia de ALDP bloquea este transporte, lo que resulta en la degradación alterada de estos ácidos grasos y en su posterior acumulación en células, tejidos y órganos. Las enzimas necesarias para la degradación de los VLCFA están presentes dentro de los peroxisomas, pero estos no pueden llegar hasta estas enzimas.

**8. Hipertiroidismo:** las enfermedades tiroideas constituyen una heterogénea colección de anomalías asociadas a mutaciones en los genes responsables en el desarrollo de la tiroides: *factor de trans-*

*cripción tiroideo 1 (TTF-1), factor de transcripción tiroideo 2 (TTF-2) y PAX-8, o en uno de los genes que codifican para las proteínas involucradas en la biosíntesis de hormonas tiroideas como tiroglobulina (TG), tiroperoxidasa (TPO), sistema de generación de peróxido de hidrógeno (DUOX2), cotransportador de Na/I (NIS), pendrina (PDS), TSH y receptor de TSH (TSHR).*

**Bases moleculares del hipertiroidismo:**

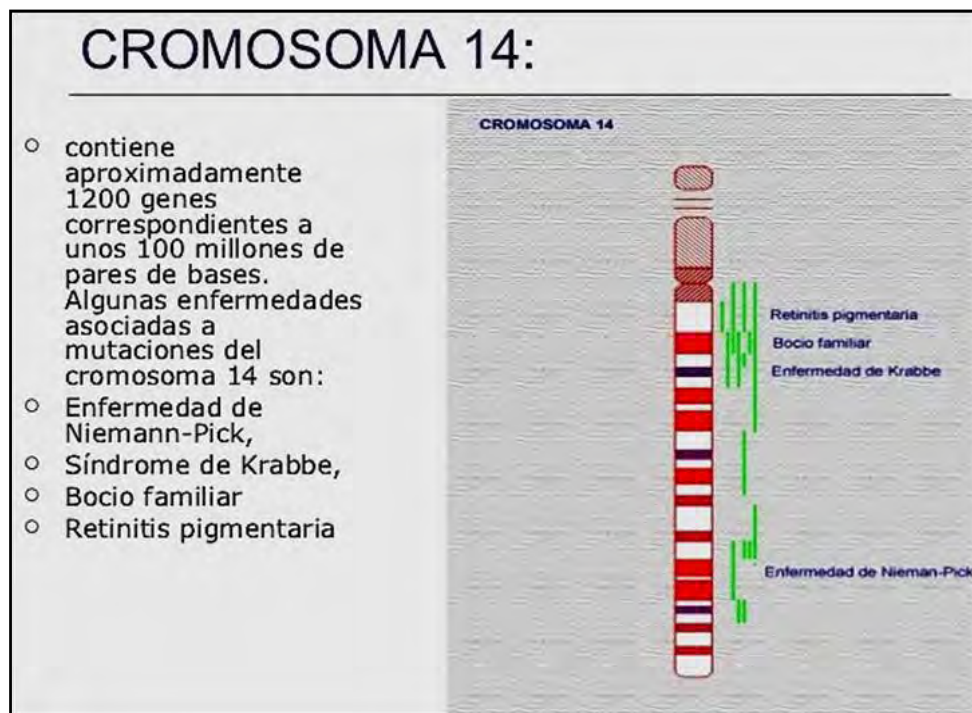
El hipertiroidismo, en la mayor parte de los casos, se debe a *mecanismos autoinmunes*, y constituye la *enfermedad de Graves*. Los *autoanticuerpos* activan la cascada adenilciclasa-AMPC a través del *receptor de TSH (rTSH)*, desarrollando un *bocio difuso* con signos y síntomas de hipertiroidismo.

Un segundo grupo se debe a *mutaciones en el rTSH*, que activan en forma autónoma la cascada adenilciclasa-AMPC por virtual desacople de la proteína G originando fenotipos con ganancia de función: *adenoma tiroideo tóxico* o *hiperplasia tiroidea tóxica*.

*Adenoma tiroideo*: se debe a una hiperactividad nodular autónoma a la estimulación de la TSH. Es una neoplasia homogénea y encapsulada, caracterizada por un nódulo tiroideo bien definido que aparece en el centellograma como un área caliente rodeada por una zona fría hipocaptante. La mayor parte de las mutaciones se localizan en el receptor de TSH, a lo largo del exón 10. Las mutaciones identificadas corresponden a sustitución de AA por mutaciones puntuales.

*Hiperplasia tiroidea tóxica no autoinmune*: presenta un bocio difuso homogéneo inicial o multinodular en etapas posteriores, de variable tamaño y signos y síntomas de hipertiroidismo congénito. Es una *enfermedad autosómica dominante*.

**Bocio familiar**: se asocia a mutaciones en el  **cromosoma 14 (Fig. 29.21)**.



**Fig. 29.21 Bocio familiar asociado al cromosoma 14 (slideshare).**

**9. Hipotiroidismo:** Se presentan dos grupos de **hipotiroidismo congénito**: *sin bocio* (disembriogénesis: 85%, por ectopía, agenesia o hipoplasia tiroidea) o *con bocio* (dishormonogénesis: 15%: bocio congénito) (Fig. 29.22).

El hipotiroidismo es la más frecuente de las enfermedades endocrinas, siendo el congénito el de mayor frecuencia en su presentación, con una incidencia global de 1 en 3000 a 4000 nacidos vivos. Es causado por malformaciones de la glándula o por defectos en la síntesis hormonal. Dentro de las primeras, se en-

cuentran los defectos en su desarrollo embriológico, correspondiendo 85% de los casos a las disgenesias tiroideas, incluyéndose la agenesia, la hipoplasia y la ectopia. La segunda causa de hipotiroidismo congénito corresponde a las dishormonogénesis y son las alteraciones en la organización del yodo las más frecuentes. En algunos de estos casos se ha encontrado relación con alteraciones en las proteínas **NKX2.1**, **FOXE1**, **PAX-8** y **GSa**. En **GSa1**, se incluye el grupo de trastornos a nivel del receptor para TSH. La **figura 29.22** muestra aspectos genéticos del hipotiroidismo congénito.

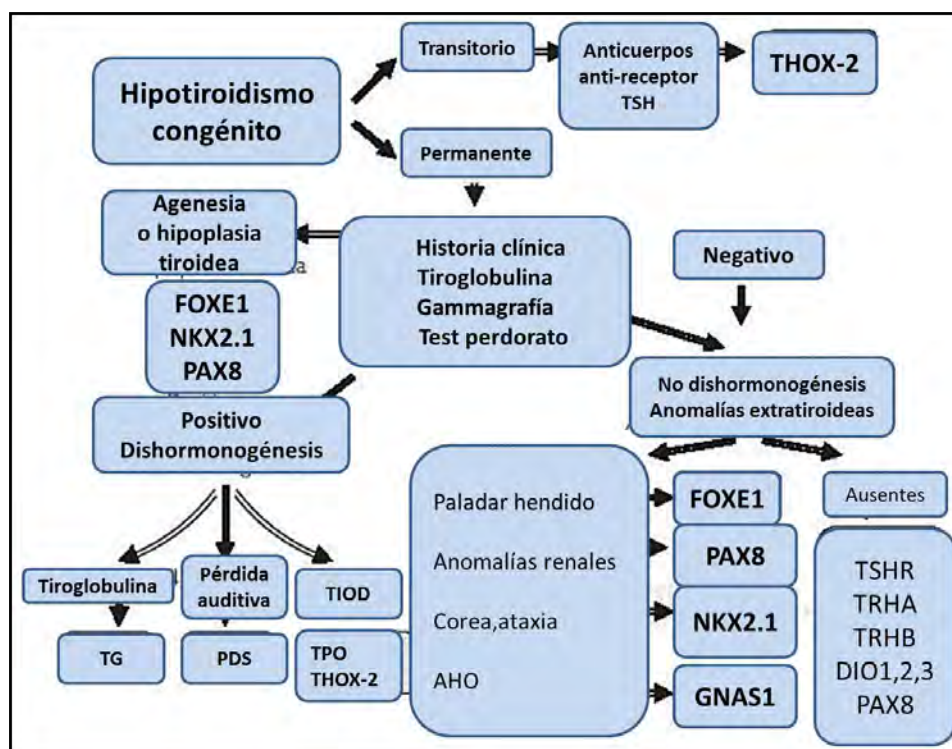


Fig. 29.22 Hipotiroidismo congénito (scielo).

Los tres factores de transcripción cuya expresión está limitada a las células foliculares tiroideas, han sido identificados hasta el presente: *factor de transcripción 1* (**TTF-1**), *factor de transcripción 2* (**TTF-2**) y **PAX-8**. Dichos factores regulan la expresión de los genes que codifican a las proteínas tiroideas específicas actuando sobre regiones promotoras. El gen del **TTF-1** mapea en el cromosoma 14q13 (comprende 2 exones y un mRNA); el gen del **TTF-2**, se localiza en el cromosoma 9q22 (contiene un solo exón) y el **PAX-8** mapea en 2q12-q14 (12 exones transcriben un mRNA).

El **hipotiroidismo congénito con bocio** por defecto del yoduro se debe a mutaciones identificadas en los genes de **TPO** o de **DUOX-2**. La *tiroglobulina* (**TG**) es una gran glicoproteína homodimérica de 660 kDa. El gen de la **TG** está ubicado en el *brazo largo del cromosoma 8*. El ARNm de TG es muy heterogéneo debido a 15 polimorfismos nucleotídicos, 10 de los cuales resultan en cambios de AA, 11 transcritos por splicings alternativos y 4 variantes de sitios de clivaje de poliadenilación. El monómero está compuesto por un péptido señal de 19 AA y un polipéptido.

La TG se une a un receptor de asialoglicoproteínas y es transportado a la interfase. El candidato como receptor a este dominio es la **megalina** que actuaría como mediador en el transporte de TG madura de la superficie de la membrana apical a la basal, desde donde pasaría a la circulación sanguínea. Un segundo dominio de unión a un receptor fue identificado en la estructura de la TG como una proteína **PDI** (*protein disulfide isomerase*). El PDI se une en la luz del folículo a las moléculas de TGs inmaduras reciclándolas a través del Golgi para su maduración.

El gen de la **tiroperoxidasa** humana se localiza en el *cromosoma 2* y consta de 150 kilobases de ADN. Es una glicoproteína de 933 AA que cataliza las tres etapas de la organización del yoduro: oxidación del yoduro, incorporación a los residuos tirosílicos de la TG y acoplamiento de las monoyodotirosinas y las diyodotirosinas para formar T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub>. En todo este proceso se requiere una fuente de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>.

Se identificaron dos enzimas tiroideas relacionadas a la síntesis de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: oxidasa 1 (**DUOX-1**) y oxidasa 2 (**DUOX-2**). El gen **DUOX2** está localizado en el *cromosoma 15q15.3-q21*. El gen **DUOX1** se localiza también en el cromosoma 15. El conocimiento de la estructura del **gen de la TG humana** permitió desarrollar las herramientas necesarias para identificar mutaciones que originan bocios congénitos por deficiencia de la TG.

#### 9. Hiperparatiroidismo primario, secundario y terciario (Fig. 29.23):

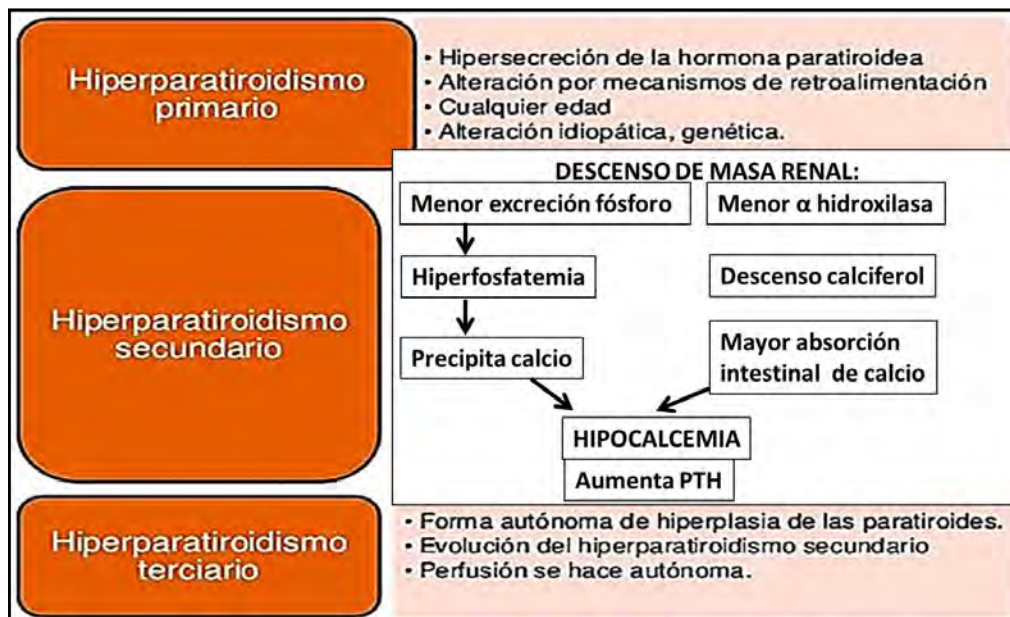


Fig. 29.23 Hiperparatiroidismo (slideshare).

**Hiperparatiroidismo neonatal primario:** trastorno hereditario del metabolismo mineral, causado por mutaciones con pérdida de función del gen del sensor del calcio (**CaSR**), ubicado en el *cromosoma 3q13*, y que se transmite de *modo autosómico recesivo*. Con gran frecuencia las mutaciones son homocigotas. Los recién nacidos no pueden inducir respuesta hipercalcémica, debido a la elevada PTH.

La proteína **menina**, codificada por el gen **MEN-1**, es la encargada de unir y dimerizar factores de transcripción de la familia **jun**; mutaciones en el gen **MEN-1** desencadenan un aumento en los niveles transcripcionales que deja factores de transcripción **jun** disponibles para unirse al ADN, con todo lo que ello conlleva para la célula paratiroidea y la producción de PTH. Por otro lado, la **ciclina D1** regula la fase G1 del ciclo celular, donde la célula está a la espera de señales que induzcan o no su división mitótica. Inversiones pericéntricas del gen **PRAD-1** producen una elevada sobreexpresión de **ciclina-D1** en las células paratiroides.

**Hiperparatiroidismo secundario y su evolución a terciario:** los pacientes con insuficiencia renal crónica tienen, en algún momento de su evolución, algún grado de hiperparatiroidismo secundario. A pesar de los progresos en el manejo médico de estos pacientes, muchos siguen desarrollando enfermedad ósea progresiva y calcificaciones vasculares-valvulares. Si bien en teoría, tras restaurar la función renal normal, con un trasplante funcionante las glándulas hiperplásicas deberían involucionar y acercarse mucho a su estado y función normales, esto sólo ocurre al nivel deseado en un grupo de pacientes, mientras otros continúan presentando niveles anormalmente elevados de PTH, precisando en algunos casos de



la reducción quirúrgica de la paratiroides. Hay proteínas que producen hiperfunción de las glándulas paratiroides cuando sus genes están mutados.

En contraste con lo observado en el hiperparatiroidismo primario, no se ha encontrado pérdida de heterocigosidad representativa en 11q13, donde se localiza el gen **MEN-1**, ni sobreexpresión de **ciclina-D1**. Estudios recientes han mostrado anomalías en forma de ganancias o pérdidas de material genético en hiperplasias secundarias de origen renal, diferentes a las encontradas en hiperparatiroidismo primario. Estas anomalías incluyen aberraciones numéricas (pérdida del cromosoma 22, ganancia del cromosoma 5).

La **menina** es una proteína supresora de tumor codificada por el gen **MEN1**, cuya mutación produce procesos neoplásicos en múltiples tejidos del organismo que pueden manifestarse por generaciones como síndromes familiares. La mutación genera un espectro de enfermedad que va desde el *hiperparatiroidismo familiar aislado* hasta la *neoplasia endocrina múltiple de tipo 1*, caracterizada por neoplasias de paratiroides, hipofisis anterior, páncreas endocrino y duodeno, entre otras.

### 11. Hipoparatiroidismo (HP):

**Factores genéticos:** se ha asociado con mutaciones en los genes **CCND-1**, **MEN-1**, **CaSR** y **HRPT-2**. El HP se produce por una regulación anormal con secreción de *PTH muy alta para el grado de calcemia*. El 80% de los casos están producidos por un *adenoma paratiroideo* de células principales. En una minoría se encuentran mutaciones genéticas que afectan a *oncogenes (ciclina-D1, RET)* o *genes supresores tumorales (MEN-1, HRPT-2)*. En los adenomas paratiroides puede existir una señalización anormal de la vía **Wnt**, con mutaciones del gen del correceptor **LRP-5** y acumulación de  **$\beta$ -catenina**. También se altera la expresión de la proteína **Klotho**, que interviene en la regulación del calcio sérico. Además, pueden coexistir valores bajos de 25(OH) vitamina D, aunque se desconoce si la deficiencia de vitamina D tiene un papel patogénico en el HP.

En el HP se detectaron *mutaciones* en los *genes supresores tumorales*, responsables de la proliferación monoclonal/oligoclonal observada en las *neoplasias paratiroides*. Hay múltiples deleciones cromosómicas en los *adenomas paratiroides*. Las más frecuentes afectan al cromosoma 11 (11q). Además se encuentran pérdidas en 1p, 6q, 9p, 11p, 13q y ganancias en 7, 16p y 19p18. Una de las primeras anomalías detectadas en los adenomas paratiroides afecta al *oncogén ciclina D1 (CCND-1)/PRAD-1 (11q13)*. La **ciclina-D1** es una holoenzima de 35 kDa, reguladora del pasaje de la fase G1 del ciclo celular a la fase S (síntesis de ADN), y su expresión se encuentra mutada. La inversión pericéntrica en el cromosoma 11 hace que el gen **CCND-1** quede situado en la proximidad de la región reguladora 5' del gen de la PTH, lo que determina que se produzca una sobreexpresión de CCND1. El defecto primario en el HP es el efecto tumorigénico y no la alteración en el *set-point* de la curva PTH-calcio.

La segunda anomalía genética importante afecta al gen **MEN 1 (11q13)**. Se trata de un *gen supresor tumoral*, cuyo producto transcripcional es la proteína **menina**, que inhibe la activación inducida por el factor de transcripción **Jun-D**. Las mutaciones del MEN1 en las líneas germinales desencadenan el *síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1)*, con *herencia autosómica dominante*.

**Vía Wnt/ $\beta$ -catenina:** se ha encontrado que en adenomas paratiroides procedentes de pacientes con HP, y en glándulas hiperplásicas procedentes de pacientes con hiperparatiroidismo secundario, hay una acumulación de  **$\beta$ -catenina (CTNNB-1)** activa (no fosforilada). En un 15% de los adenomas paratiroides, se produce una mutación estabilizadora en el exón 3 de la  **$\beta$ -catenina**. Esta proteína desempeña un papel importante en la adhesión celular y en la vía canónica **Wnt**, regulando la proliferación y la diferenciación celular. Cuando las proteínas **Wnt** se unen a un receptor de membrana (**Frizzled**) y a un correceptor (**LRP-5**), el complejo de inactivación se inhibe y se produce acumulación de  **$\beta$ -catenina** activa que actúa como cofactor transcripcional en el núcleo, e induce la transcripción de cerca de 90 genes de otras proteínas (en particular c-Myc) que estimulan el crecimiento y la división celular. La acumulación de  **$\beta$ -catenina** en los adenomas paratiroides implica una señalización anormal de la vía Wnt en la génesis del HP y probablemente también en el hiperparatiroidismo secundario.

**Klotho:** es una proteína tipo I de membrana que desempeña un papel importante en la homeostasis del calcio. El gen **Klotho** se expresa en tejidos que requieren abundante transporte de calcio, como las glándulas paratiroides, el riñón y el plexo coroideo. **Klotho** regularía la concentración de calcio sérico tanto en el ámbito renal como paratiroideo. Ante concentraciones bajas de calcio extracelular, **Klotho** puede estimular la secreción de PTH por las células principales paratiroides a través de ATPasas Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>. Además, puede inhibir la secreción de PTH a través de la vía del factor de crecimiento fibroblástico 23 (**FGF-23**). La expresión de la proteína Klotho está disminuida o es indetectable en muestras de adenomas paratiroides.

**a. Hipoparatiroidismo autosómico dominante:** por mutación en la secuencia de péptido señal de la **pre-proPTH** (11p15preproPTH).

**b. Hipoparatiroidismo autosómico recesivo:** por mutación en péptido señal que también afectan al procesamiento de la **pre-proPTH** y por mutación en el gen **GCMB** (6p23-p25).

**c. Hipoparatiroidismo recesivo ligado al X** (Xq26-26): produce un defecto en el desarrollo de las paratiroides.

**d. Hipoparatiroidismo autosómico dominante asociado a sordera neurosensorial y displasia renal (Síndrome HDR):** se produce por mutaciones en **GATA-3** (10p14-15) que es un factor de transcripción que está envuelto en la formación de las paratiroides, riñón, oído interno, timo, y sistema nervioso central. El *síndrome de Barakat* que asocia síndrome nefrótico resistente a esteroides, hipoparatiroidismo sordera neurosensorial parece que es la misma entidad.

**e. Hipotiroidismo familiar:** se altera el gen **HRPT2** (1q25-32). Se asocia a un tumor de mandíbula y su herencia es autosómica dominante. Puede presentar lesiones renales diversas (quistes, hamartomas, carcinomas y tumor de Wilms). El producto de transcripción del gen **HRPT-2** es una proteína nuclear, la **parafibromina**, que liga la ARN polimerasa II y regula la expresión génica, pudiendo unirse a **β-catenina** y actuar como mediador en la **vía Wnt**. También se encuentran mutaciones inactivadoras del gen **HRPT-2** en pacientes con carcinoma paratiroideo esporádico. El HP familiar aislado se caracteriza por la presencia de enfermedad multiglandular benigna no asociada a otros tumores endocrinos.

**f. Síndrome de DiGeorge:** es el síndrome con más prevalencia de hipoparatiroidismo. Aproximadamente el 80-90% de los pacientes con síndrome de DiGeorge presentan microdeleciones en el cromosoma 22q11 que se denomina **CATCH-22** con defectos cardíacos, alteraciones faciales, hipoplasia de timo, alteraciones del paladar e hipoparatiroidismo por aplasia o hipoplasia de las glándulas paratiroides.

**g. Síndrome de Sanjad-Sakati y Kenney Caffey:** muestran ciertas características similares como son el hipoparatiroidismo congénito, el retraso mental, dimorfismos faciales y fallo severo en el crecimiento. Los pacientes con el síndrome Kenney Caffey tienen además otosclerosis e inmunodeficiencia. Ambos desórdenes se producen por alteraciones en 1q42-q43 que produce mutaciones en el gen **TBCE** que afecta a los *microtúbulos* estructurales de diferentes tejidos. El hecho de que compartan tantas características clínicas y la alteración genética hace pensar que son un mismo síndrome con expresión diferente.

**h. Alteraciones mitocondriales:** 1. *Síndrome de Kearns Sayre:* caracterizado por oftalmoplejía, degeneración pigmentaria de la retina y cardiomiopatía. 2. *Síndrome MELAS:* caracterizado por encefalopatía, acidosis láctica y episodios convulsivos. 3. *Síndrome de deficiencia proteica trifuncional mitocondrial:* alteración de la oxidación de los ácidos grasos que se caracteriza por neuropatía periférica y retinopatía pigmentaria.

**12. Adenomas hipofisarios:** derivan de las células progenitoras o de las células diferenciadas secretoras de hormonas. Se ha documentado un origen monoclonal a partir de una célula con mutación genética, pero una mitad es aneuploide con inestabilidad genética. Un pequeño porcentaje, en su mayoría prolactinomas, están asociados con el síndrome hereditario de neoplasia endocrina múltiple tipo I.

Los adenomas hipofisarios son generados a partir de alteraciones moleculares en línea somática (propio tumor) o en línea germinal. La mayoría suelen ser casos esporádicos (sólo el 5% son familiares). Estudios en modelos animales y en personas afectas (cuadros familiares o esporádicos) están permitiendo

detectar mutaciones genéticas en línea germinal o en el tumor que se asocian con esta enfermedad (genes GNAS, P27/Kip1, MEN1, PRKAR1A, AIP).

Se presentan adenomas esporádicos: 95% (mutación somática) y adenomas en síndromes familiares (5%) X-LAG (*X-Linked acro gigantism syndrome*), FIPA (*familial isolated pituitary adenoma*), MEN1 (neoplasia endocrina múltiple tipo 1), MEN4 (neoplasia endocrina múltiple tipo 4), 3PA (asociación de adenoma hipofisario, feocromocitoma y paraganglioma), Genes *GPR101, GNAS, AIP, CDKN1B, PRKAR1A, SDHx, DICER1*.

- **Tumores esporádicos:** por lo general no se detectan mutaciones en genes comúnmente alterados en otros tipos tumorales, como p53, RAS o BRAF. Sin embargo, en algunos casos de adenomas productores de GH (30-40%), se han observado mutaciones activantes en la subunidad  $\alpha$  de la proteína Gs ( $G_{\alpha s}$ ) codificada por el gen GNAS en línea somática. Las mutaciones se localizan frecuentemente en los codones 201 y 227, y la proteína resultante (oncogén GSP) activa la adenilciclase con la consiguiente la estimulación de las vías de la transducción y secreción celular.

- **Síndrome de McCune-Albright:** se detectan mutaciones activantes postcigóticas en GNAS. Este síndrome que incluye la triada clásica de displasia poliostótica, manchas café con leche, y pubertad precoz, además de otras alteraciones endocrinas asociadas a hiperfunción (adenomas hipofisarios productores de HGH y/o PRL en el 10-20% de los casos).

- **Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN1):** de herencia autosómico dominante y baja prevalencia que asocia tumores endocrinos (entero-pancreáticos, adenomas hipofisarios, tumores adrenales, etc.) y no endocrinos (angiomiomas, colagenomas, lipomas, meningiomas). El MEN1 se asocia con mutaciones inactivantes en línea germinal (primera mutación) en el gen MEN1 en 11q13.1, que codifica para la menina, una proteína nuclear y supresora tumoral, y una segunda mutación.

- **Complejo de Carney:** asocia a mixomas, hiperpigmentación cutánea (lentiginosis y nevus azules) y alteraciones endocrinas (síndrome de Cushing ACTH independiente debido a enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (PPNAD) e hiperplasia/adenoma de hipófisis o tumores tiroideos o testiculares. En esta entidad se han detectado mutaciones inactivantes en otro gen supresor tumoral, PRKAR1A en 17q24.2 (locus CNC1), que codifica para la subunidad  $1\alpha$  reguladora de la proteína quinasa A, en esta entidad. Las alteraciones hipofisarias se acompañan de hipersecreción de GH.

- **Síndrome FIPA:** del inglés *familial isolated pituitary adenoma*. Los adenomas en familias FIPA pueden ser clínicamente muy heterogéneos, con fenotipos variables dentro de la misma familia, suelen ser más agresivos y se presentan en edades más tempranas que los adenomas esporádicos. El origen causal de la mayoría de las familias FIPA es desconocido, pero en el 20% de los casos se han identificado mutaciones en el gen AIP (*aryl hydrocarbon receptor interacting protein*) en 11q13.2, próximo al gen de la menina. Esta alteración se transmite con herencia autosómica dominante. La proteína AIP es un supresor tumoral que actúa en la retención citoplasmática de la forma latente del receptor de aril-hidrocarbónico (AHR) y evita la proliferación celular.

En la **Figura 29.24** se presentan los adenomas hipofisarios.

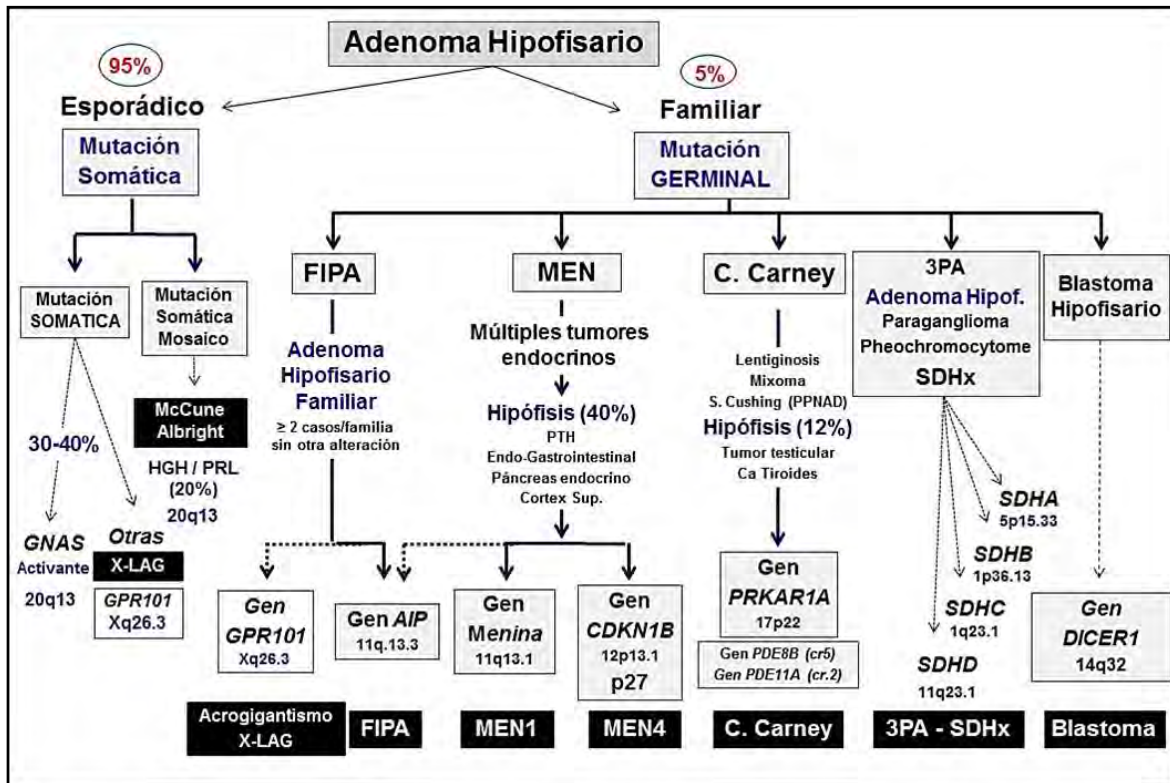


Fig. 29.24 Adenomas hipofisarios (endocrinologiapediatrica.org).

La tumorigénesis es promovida por las hormonas y los factores de crecimiento implicados en el desarrollo de la pituitaria. Los adenomas pituitarios tendrían su origen en la desregulación de los mecanismos de señalización. Las células madre han sido estudiadas mediante biomarcadores: **CD133**, **CD44**, **nestin**, **nanog**, **enzima aldehído deshidrogenasa** y tendrían capacidad para desarrollar adenomas pituitarios. El marcador neurotrófico factor 2 del receptor  $\alpha$  (**GFR  $\alpha$ 2**) de células madre se halló en el remanente de la bolsa de Rathke de pituitarias normales y en gonadotropinomas, donde podría ser explicado su rol en la tumorigénesis hipofisaria. El **Sox2** fue detectado en las células embrionarias y en células madre pituitarias capaces de diferenciarse en los diferentes linajes de células productoras de hormonas y tendría incidencia en la oncogénesis pituitaria. En los adenomas pituitarios se han detectado oncogenes y genes supresores de tumores como **PKC**, **Ras**, **p53** y **Rb**, responsables de su progresión. Las herramientas del análisis genómico generadas por computadora identificaron los genes del tejido normal y de los adenomas en los que se hallaron 33 genes subexpresados que codifican las proteínas ribosomales con importancia en la tumorigénesis. La baja regulación de los **microARNs** tiene un papel fundamental en la tumorigénesis hipofisaria humana.

Pease y col., en un estudio sistemático de 1.082 casos de adenomas pituitarios, extrajeron 47 según criterios de inclusión. El análisis permitió demostrar un alto porcentaje de susceptibilidad a la modificación epigenética que tendría un rol clave en la tumorigénesis y en la progresión tumoral. La sobreexpresión de **CUL4A** reguló la proliferación celular pituitaria, contribuyendo a la progresión de los adenomas pituitarios. Se identificaron 4.545 genes en modelos experimentales de prolactinomas inducidos mediante estrógenos, 1.177 genes se asociaron a prolactinomas humanos y se le otorgó papel crítico a **Myc**, **E2F1**, **CEBPD** y **Sp1**. Los pacientes con tumores familiares portaron mutaciones genéticas y epigenéticas en los genes supresores de la línea germinal con inactivación por la vía **Rb** y **p53**.

Muchos factores de transcripción como el **FoxL2** se expresaron en el desarrollo pituitario normal y en diversos adenomas hipofisarios. Se lo halló en un 20% de las células pituitarias normales (en especial en gonadotropas) y en núcleos de células adenomatosas de gonadotropinomas. Se cree que el **FoxL2**

contribuye a la diferenciación de las gonadotropas y de los adenomas en general. El **Sox2** detectado en las células madre y diferenciadas de la pituitaria mantiene la homeostasis y tendría capacidad para inducir tumores. Se ha presentado un análisis cuantitativo del genoma en adenomas hipofisarios esporádicos (14.000 genes) y en la metilación del ADN, permitiendo identificar los biomarcadores que predicen los patrones de crecimiento.

Las modificaciones epigenéticas se refieren a una expresión génica que no altera la secuencia del ADN del gen. La más común es la metilación del ADN. Muchos genes silenciados por un proceso de *hipermetilación* desempeñarían un papel clave en la tumorigénesis. Entre los oncogenes se puede citar la mutación **GNAS** que inactiva la GTPasa, aumentando el AMPc, con mayor síntesis y secreción de la GH. El **P13K/AKT** está implicado en la regulación de la proliferación celular y juega un papel crítico en la tumorigénesis. La mutación del **PIK3CA** aparecería en adenomas agresivos y recurrentes, mientras el aumento de expresión del denominado gen de transformación tumoral pituitaria (**PTTG**) se asocia con invasión y alto índice de proliferación celular.

Respecto a los genes supresores de tumores se puede citar el **GADD45** y regulado por **p53** (implicado en la supresión del crecimiento celular y la apoptosis), la proteína **AIP** que actúa como supresora tumoral, el **MEN1** que regula la transcripción y la proliferación celular y el **PRKAR1A** que se asocia con la tumorigénesis endocrina. El oncogén **PTTG** se expresa en prolactinomas experimentales y humanos y está influenciado por los estrógenos, pero no se correlacionó con los niveles de PRL, el tamaño tumoral y el descenso del control dopaminérgico. Los pacientes con tumores familiares presentaron mutaciones en la línea germinal a nivel de los genes predispuestos: **AIP**, **MEN1** y **PRKAR1A**. La función de supresión tumoral de estos genes está principalmente mediada por las vías **Rb** y **p53**.

Existe un número de reguladores del ciclo celular como **Rb1**, **p16**, **p21**, **p27**, **ciclina D1/E** que jugarían un papel importante en la tumorigénesis. Los **microARN** son una clase de ARN no codificantes cortos que regulan la postranscripción y la traducción y están involucrados en la progresión del tumor. Los **miR23a**, **miR23b** y **miR24-2** estuvieron aumentados en prolactinomas y somatotropinomas. Los microARN pueden funcionar como oncogénicos o como supresores tumorales. Los ARN largos no codificantes constituyen un subgrupo con más de 200 nucleótidos, entre los que puede citarse el **MEG3 (IncARN)**. En los estudios de tumorigénesis se han agregado **microARNs** y **ARN largos no codificantes**. También se han detectado mutaciones genéticas variadas. El proceso tumorigénico en pacientes con adenomas familiares **AIP+/AIP-** mejoró las opciones diagnósticas y terapéuticas. En el 33% de los corticotropinomas se observó la pérdida de la función **Brg1** que se correlaciona con la expresión de la **ciclina E** y la pérdida del inhibidor del ciclo celular **p27** en el proceso de tumorigénesis hipofisaria. La disregulación epigenética es común y resulta de un control del ciclo celular y de la apoptosis.

Se necesita el desarrollo de líneas celulares de adenomas para clarificar el complejo proceso de tumorigénesis pituitaria y los recientes avances han impactado sobre la clasificación de los adenomas hipofisarios, permitiendo establecer las características clínicas específicas y los cambios genéticos que predicen los protocolos terapéuticos. Resulta de gran valor el estudio de los cambios genéticos y epigenéticos involucrados en la tumorigénesis de los adenomas pituitarios, ya que se focalizan en el rol de los genes supresores, oncogenes y microARNs. Una serie de expresión génica (SAGE) permitió elaborar una biblioteca de somatotropinomas y de tejido pituitario normal.

La apoptosis representa la muerte celular programada y se produce en el remodelado fisiológico y en lesiones neoplásicas. Las moléculas **Bcl/Bax**, **Fas/FasL** y caspasas regulan el proceso de apoptosis. Se demostró la importancia de la apoptosis en adenomas, carcinomas e hiperplasias de la glándula pituitaria. Existen dos vías de activación de la apoptosis: la *intrínseca* (mitocondrial) y la *extrínseca* (muerte del receptor) y ambas desencadenan reacciones enzimáticas que conducen a la fragmentación celular y a la posterior fagocitosis. Esto se produce en estados fisiológicos y patológicos que controlan la proliferación, la diferenciación y la remodelación tisular. En la bolsa de Rathke se hallaron numerosas células apoptóticas, mientras que en la adenohipófisis el porcentaje de apoptosis fue significativamente menor.

Un desequilibrio en los genes que controlan el proceso de apoptosis marca el límite entre el desarrollo y el crecimiento neoplásico.

La **PRL de 16 kDa** (fragmento de PRL derivado de N-terminales) induce apoptosis e inhibe la proliferación celular, siendo modulada por los estrógenos. La PRL endógena regula sus propias acciones biológicas en la pituitaria anterior mediante la inhibición de la expresión de la isoforma larga del receptor de PRL y actuaría como un factor antiproliferativo y proapoptótico para las células adenohipofisarias mediante mecanismos autocrinos y paracrinos. El receptor de PRL (**RPRL**) se expresa mediante tres isoformas (una larga y dos cortas) que traducen señales intracelulares con efectos diferentes en un mismo tejido. Las fallas en la señalización de la PRL contribuirían a la progresión de los adenomas hipofisarios.

Concluyendo:

1. La hiperprolactinemia aguda inducida en ratas ovariectomizadas, usando inyección de PRL o un antagonista de la dopamina, aumentó la apoptosis y descendió la proliferación lactotropa.

2. Las deficiencias parciales o totales del **RPRL** pueden resultar en hiperplasia y en un eventual desarrollo de prolactinoma.

Se han señalado marcadores de proliferación en los tumores hipofisarios humanos para predecir su comportamiento. Se revisó el transcriptoma tumoral pituitario y se analizó la expresión génica que involucra el crecimiento celular, la proliferación y el ciclo celular. Los biomarcadores sirven para evaluar las funciones celulares que incluyen la progresión del ciclo celular, la proliferación celular, la apoptosis, la adhesión celular y la vascularización tumoral. Se detectó: **Ki-67**, factor de crecimiento endotelial vascular (**VEGF**), factor de crecimiento fibroblástico (**FGF**), marcadores de apoptosis, **p53**, metaloproteinasas de la matriz, **ciclooxigenasa-2** y **galectina-3**.

#### **Terapia génica (TG):**

1. **DM:** La terapia génica para curar la diabetes todavía debe superar algunas barreras en la investigación básica, pero se presenta como una buena alternativa a los métodos convencionales. La biotecnología pretende curar la enfermedad restaurando la liberación endógena de insulina o modificando las concentraciones de glucosa en sangre, así como desarrollando distintas estrategias adaptadas a las necesidades de los pacientes con DM1 o DM2.

La terapia exógena de la diabetes no soluciona el problema base de la enfermedad y la terapia génica pretende curar la diabetes mediante la identificación y modificación de los genes implicados en el desarrollo clínico de la enfermedad.

Para introducir un gen en una célula eucariota se utilizan vectores (virus o fagos), que son capaces de introducir el material genético que queremos en el interior de las células diana. El ADN o ARN de estos vectores es cortado con enzimas de restricción a fin de eliminar las regiones patógenas del virus o fago que se utiliza como vector e insertar el gen de interés terapéutico. El vector, una vez que haya realizado los procesos de transcripción y traducción de proteínas, terminará generando cantidades importantes de la proteína normal que se espera que tenga efectos terapéuticos en el paciente.

- **Terapia génica *in vivo*:** consiste en introducir los genes terapéuticos en las células defectuosas del paciente, y aunque sería la terapia ideal, es de momento la que presenta más obstáculos, debido a la dificultad de los vectores de acceder directamente al tejido diana, la potencialidad de generar tumores y la capacidad de mantener esta información genética a través del tiempo y de las generaciones de células.

- **Terapia génica *in vitro*:** está más desarrollada y consiste en extraer parte de las células afectadas del paciente, o conseguir otras células con potencial terapéutico, cultivarlas en el laboratorio, modificarlas genéticamente y trasplantarlas al paciente (**Fig. 29.25**).

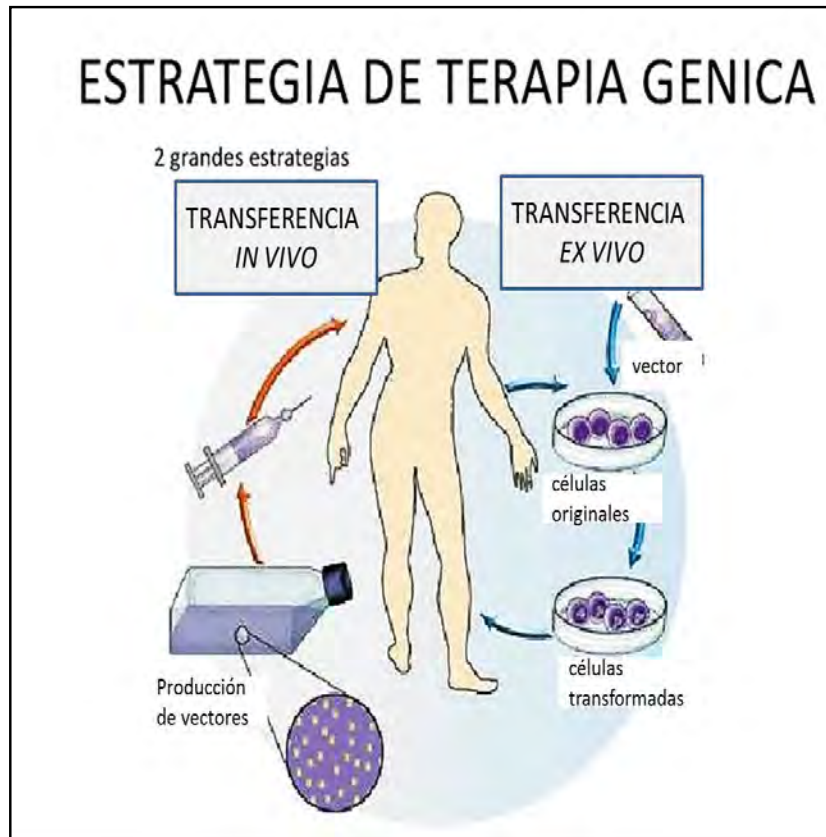


Fig. 29.25 TG in vivo-in vitro (diabetes).

En la **figura 29.26** se presentan los pasos de la TG in vitro.

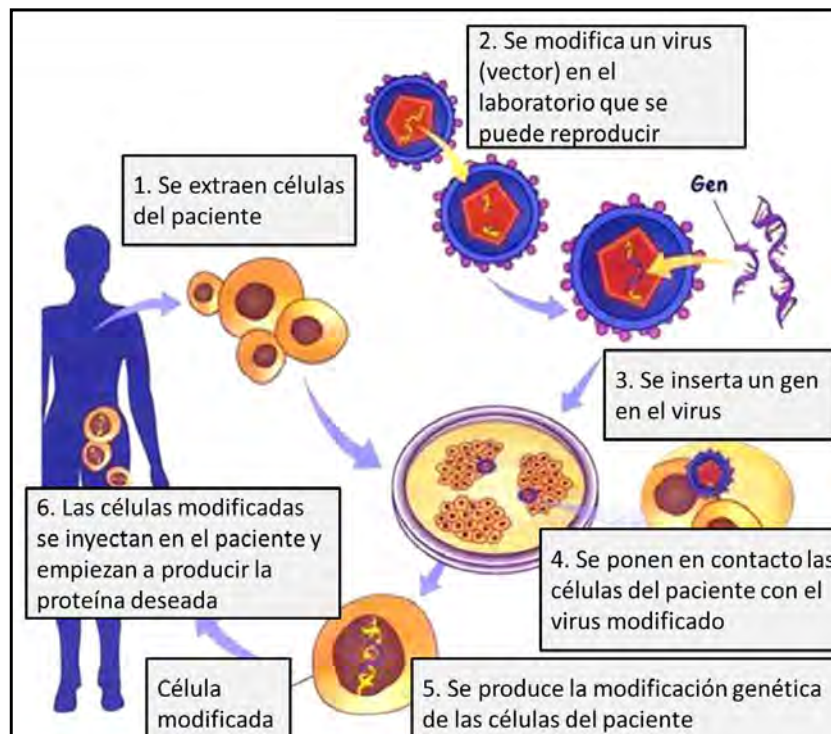


Fig. 29.26 Terapia génica in vitro (diabetes mellitus).

#### **a. Formación *in vitro* de células beta o sus precursores:**

- *Línea de células beta*: se debe obtener una línea estable de replicación indefinida, apta para ser trasplantada al paciente y capaz de sintetizar la insulina necesaria para restablecer los niveles sanguíneos de glucosa. Se puede aumentar su poder replicativo usando factor de crecimiento humano como **HGF**.

- *Línea de células progenitoras de células beta*: alta capacidad replicativa. Se obtienen de tejidos fetales o extrayendo células madre del páncreas adulto. Se necesita conocer los genes implicados en el crecimiento y diferenciación de este tipo de células para obtener líneas celulares capaces de sintetizar suficiente insulina.

- *Línea de células pancreáticas endocrinas inmaduras*: parece una buena opción, pero su desarrollo también es muy complejo puesto que intervienen numerosos factores extracelulares solubles: matriz extracelular, interacciones célula-célula y factores de transcripción. Se observó que las células endocrinas inmaduras pueden coexpresar dos hormonas distintas, el glucagon y la insulina, pero por el contrario, no se ha descubierto ninguna relación entre esta coexpresión de hormonas y su diferenciación a distintos linajes celulares. Se están estudiando los genes implicados en la morfogénesis de las células endocrinas inmaduras como el **PDX-1**, un importante transactivador del gen de la insulina y que, además, también está implicado en la transactivación de otros genes como el gen del transportador de la glucosa **GLUT2** y la enzima glucoquinasa, implicados en la ruta que integra la señal de glucosa en el exterior de la célula con la consecuente secreción de insulina.

#### **b. Modificación de células beta pancreáticas:**

- *Línea celular pancreática beta*: existe una variante de la DM2 **MODY** (*maturity-onset diabetes of the young*), una enfermedad autosómica de herencia dominante que se caracteriza por aparecer en edades tempranas. En estos pacientes se han encontrado mutaciones en distintos genes, como en el gen de la enzima de la glucoquinasa, los genes de factores nucleares de los hepatocitos (**HNF**) 1- $\alpha$  y (**HNF**) 4- $\alpha$  y en el gen **PDX-1**. Se pretende encontrar la relación de estos genes con la DM2, puesto que parecen ser muy buenos candidatos para la terapia génica. Los múltiples efectos clave del gen **PDX-1** en la funcionalidad de las células beta y los cambios observados en la expresión del gen **PDX-1** en los diabéticos hacen pensar que una sobreexpresión de este gen en los islotes pancreáticos de los pacientes con DM2 puede mejorar la respuesta de la glucosa y la secreción de la insulina.

#### **c. Generación de células no beta productoras de insulina.**

- *Línea celular neuroendocrina*: conocida como AtT20, que tiene la particularidad de segregar lo que en su interior se sintetiza. En dicha línea celular se le ha introducido el gen de la proinsulina humana y, al ser estimulada por mediadores como el AMPc y el  $Ca^{+2}$ , es capaz de segregar insulina, pero las concentraciones plasmáticas no son las deseadas. Esto muestra que los objetivos de futuros trabajos están en los elementos reguladores responsables de la producción sensible a las concentraciones sanguíneas de glucosa y liberación normal de insulina a la sangre.

- *Línea hepatocítica (fig. 29.27)*: en la terapia génica de la diabetes, las células del hígado tienen un potencial muy grande para convertirse en una fuente de insulina en respuesta a los valores de glucosa, ya que tienen la capacidad de captar la concentración extracelular de glucosa y comparten con las células beta algunos de los componentes fisiológicos del sistema de detección de glucosa, como glucoquinasa y transportador de glucosa **GLUT-2**.

Los pacientes con DM2 pueden mantener los valores de glucosa mediante la dieta o medicación oral, pero a largo plazo tienen un gradual descenso de la funcionalidad de las células beta asociado a un incremento de glucosa en sangre. Muchos de estos pacientes requieren inyecciones de insulina para mantener las concentraciones de glucosa en sangre. Los pacientes con DM2 presentan ventajas respecto a la terapia génica, ya que no existe la destrucción autoinmune que podría destruir las células beta transplantadas, como en el caso de la DM1.



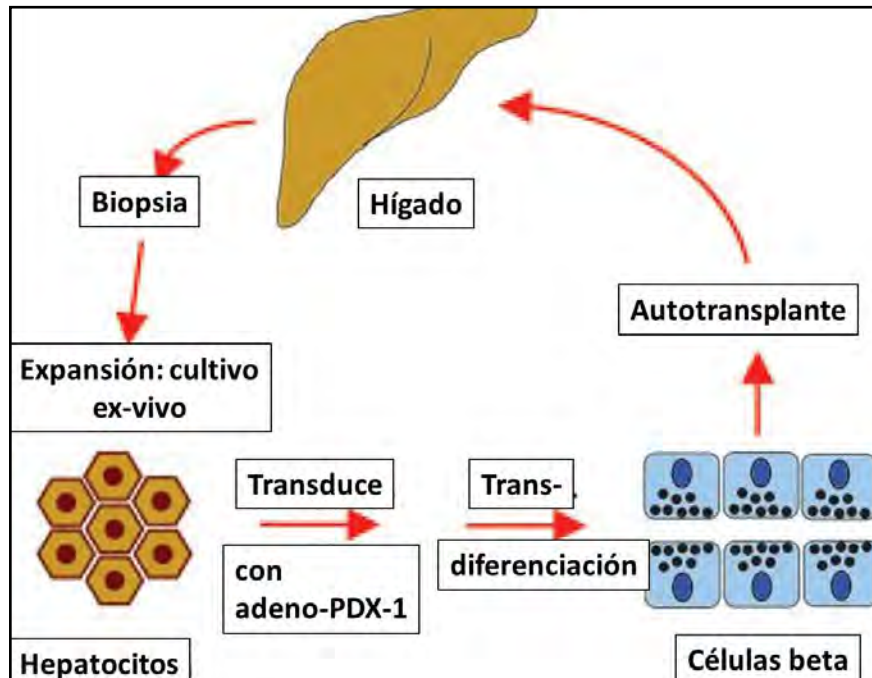


Fig. 29.27 TG: línea hepatocítica (diabetes mellitus).

#### d. Modificación del sistema inmune para evitar el rechazo:

La terapia génica con la finalidad de modular la reacción autoinmunitaria que se produce en los pacientes con DM1, tiene dos objetivos: por un lado, evitar la autodestrucción de las células beta o de las células transfectadas.

Actualmente, se están estudiando distintas estrategias. Por un lado, se pretende inhibir aquellas moléculas implicadas en el desarrollo de la DM1, como la interleuquina 1 beta, el factor de necrosis tumoral (TNF- $\alpha$ ), el interferón gamma, la interleuquina 6 y el óxido nítrico. Por otro lado, también se pretende prevenir el proceso de inflamación (insulinitis) previa a la destrucción de las células beta. También se está estudiando la inhibición de la interacción de moléculas Fas/Fas-L, puesto que parece que tienen un importante papel en la destrucción masiva de células beta.

Finalmente, otra estrategia que se está estudiando en células beta modificadas genéticamente es la producción de moléculas **anti-CD40-ligando**, una proteína que desempeña un papel clave en la activación de los LT, implicados en el proceso de rechazo autoinmunitario.

#### e. Reducción de la resistencia a la insulina:

Existen dos estrategias para el tratamiento de la resistencia a la insulina que se produce en la DM2: la transferencia de genes importantes involucrados en la transducción de señales de la vía metabólica de la insulina y la liberación de hormonas o factores solubles que puedan disminuir la resistencia a la insulina. El objetivo de la terapia génica en la DM2 es incrementar la captación de glucosa periférica en el músculo/tejido adiposo y disminuir la liberación de glucosa hepática.

Otras alternativas que se están estudiando es la inducción de la glucoquinasa en el hígado para normalizar el incremento de la producción de glucosa hepática, debido a la deficiencia y resistencia de la insulina. Para disminuir la resistencia a la insulina existe la posibilidad de transferir genes que codifican para factores solubles. El mejor candidato es la hormona conocida como **leptina**. Algunos pacientes con obesidad y DM2 presentan elevadas concentraciones de leptina en plasma y resistencia a ésta. La hormona es segregada por los adipocitos y las células de la mucosa gástrica y es uno de los reguladores más importantes del peso corporal. Los experimentos con esta hormona han demostrado que puede proteger los islotes pancreáticos de la apoptosis inducida por la obesidad y la resistencia a la insulina.

Una vía muy prometedora en la terapia génica es el uso de vectores adenovirales para introducir el gen de la leptina en modelos animales que han dado reducción en la asimilación de alimentos y del peso corporal, normalizando los valores de insulina y la tolerancia a la glucosa.

La terapia génica (TG) es una buena alternativa a la administración convencional de insulina para mejorar el control de glucosa en sangre y evitar los problemas que se originan a largo plazo en los pacientes con DM1 y DM2. Debemos tener presente que, actualmente, la terapia génica presenta muchos obstáculos técnicos y deberemos esperar unos años para obtener resultados clínicos.

## Referencias:

- Andersen MK, Hansen T. Aspectos genéticos de la diabetes autoinmune latente en adultos: una mini revisión. *Curr Diabetes Rev* . 2019 ; 15 (3): 194-198, 2019.
- Andrali S. et al. Glucose regulation of insulin gene expression in pancreatic beta-cells. *Biochem J* 415:1-10, 2008.
- Asa SL, Ezzat S. Genomic approaches to problems in pituitary neoplasia. *Endocr Pathol* 25(3):209-213, 2013.
- Beckers A, Aaltonen LA, Daly AF, Karhu A. Familial isolated pituitary adenomas (FIPA) and the pituitary adenoma predisposition due to mutations in the aryl hydrocarbon receptor interacting protein gene. *Endocr Rev* 34(2):239-277, 2013.
- Brunetti A et al. Recent advances in the molecular genetics of type 2 diabetes mellitus. *World J Diabetes* 5(2):128-140, 2014.
- Butz H et al. A. Down-regulation of Wee1 kinase by a specific subset of microRNA in human sporadic pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 95(10): E181-191, 2010.
- Cuny T et al. Genetic analysis in young patients with sporadic pituitary macroadenomas: besides AIP don't forget MEN1 genetic analysis. *Eur J Endocrinol* 168(4):533-541, 2013.
- D'Angelo D et al. Altered microRNA expression profile in human pituitary GH adenomas: down-regulation of miRNA targeting HMGA1, HMGA2, and E2F1. *J Clin Endocrinol Metab* 97(7):E1128-1138, 2012.
- Duong CV et al. Quantitative, genome-wide analysis of the DNA methylome in sporadic pituitary adenomas. *Endocr Relat Cancer* 19(6):805-816, 2012.
- Ecker JR et al. Genomics: ENCODE explained. *Nature* 489:52-55. 2012.
- Furlanos S. et al. The rising incidence of type 1 diabetes is accounted for by cases with lower-risk human leukocyte antigen genotypes. *Diabetes Care* 31: 1546-1549, 2008.
- Gadelha MR et al. Genetics of pituitary adenomas. *Front Horm Res* 41:111-140, 2013.
- Genética de la diabetes mellitus, 2016. <http://www.savallnet.cl>
- Genome Reference Consortium. Human genome overview. Information concerning the continuing improvement of the human genome. <http://www.ncbi>
- González Rodríguez I. Contribución del genoma y el ambiente en la aparición de la Diabetes Mellitus tipo 2. Propuesta de un estrategia preventiva-educativa. Centro Nacional de Genética Médica; 2013.
- Guerra González A. y col. Interacción genoma-ambiente en la aparición de la diabetes mellitus de tipo 2. *MEDISAN* 16(2), 2012.
- Hsin JP, Manley JL. RNA polymerase II CTD coordinates transcription and ARN processing. *Genes Dev* 26:2119-2137, 2012.
- Huopio H et al. A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonylurea receptor 1. *Lancet* 361: 301-307, 2003.

- Kopp P. Perspective: genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. *Endocrinology* 143: 2019-2024, 2002.
- Kopp P. Perspective: genetic defects in the etiology of congenital hypothyroidism. *Endocrinology* 143: 2019-24, 2002.
- Korbonits M et al. A variation in the ghrelin gene increases weight and decreases insulin secretion in tall, obese children. *J Clin Endocrinol Metab.* 87: 4005-4008, 2002.
- Lango H, Weedon MN. What will whole genome searches for susceptibility genes for common complex disease offer to clinical practice. *J Internal Med* 263(1), 2008.
- Lin Y et al. Frequent mutations and amplifications of the PIK3CA gene in pituitary tumors. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16(1):301-310.
- Macchia PE et al. PAX8 mutations associated with congenital hypothyroidism caused by thyroid dysgenesis. *Nat Genet* 19: 83-86, 1998.
- Medeiros-Neto G et al. Genetic disorders of the thyroid hormone system. In: Baxter JD, (eds). *Genetics in Endocrinology*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins p. 375-402, 2002.
- Moya CM et al. Genomic organization of the 5' region of the human thyroglobulin gene. *Eur J Endocrinol* 143: 789-98, 2000.
- National Human Genome Research Institute. "What's a Gene?" <http://www.genome.gov>
- Nejentsev S. et al. Wellcome Trust Case Control Consortium. Localization of type 1 diabetes susceptibility to the MHC class I genes HLA-B and HLA-A. *Nature* 450: 887-892, 2007.
- O'Connor C. Cytogeneticists can now go "FISH-ing" for chromosomal abnormalities, which are deletions and duplications that can cause disease. How exactly does FISH work? Fluorescence in situ hybridization (FISH). *Nature Education* 1:171, 2008.
- On line mendelian inheritance in man, OMIM (TM), Johns Hopkins University, Baltimore, World. URL: <http://www.ncbi>
- Palmieri D et al. Downregulation of HMGA-targeting microRNAs has a critical role in human pituitary tumorigenesis. *Oncogene* 31(34):3847-3865, 2012.
- Palumbo T et al. Functional screen analysis reveals miR-26b and miR-128 as central regulators of pituitary somatotrophic tumor growth through activation of the PTE-AKT pathway. *Oncogene* 32(13): 1651-59, 2013.
- Qu HQ et al. Association between the IFIH1 locus and type 1 diabetes. *Diabetologia* 51 (3): 473-475, 2008.
- Rakyan VK. et al. Identification of Type 1 Diabetes-Associated DNAmethylation variable positions that precede disease diagnosis. *PLoS Genet* 7 (9): e1002300, 2011.
- Shaffer LG, McGowan-Jordan J, Schmid M (eds). *ISCN An International System for Human Cytogenetic Nomenclature*. Basel: S Karger, 2013.
- Stafeev YS et al. Gene therapy of type 2 diabetes mellitus: state of art. *Ter Arkh* 91(2):149-152, 2019.
- Syreeni A et al. Determinantes genéticos de la hemoglobina glucosilada en la diabetes tipo 1. *Diabetes* 68 (4): 858-867, 2019.
- Tan SY et al. Diabetes mellitus tipo 1 y 2: una revisión sobre el enfoque de tratamiento actual y la terapia génica como posible intervención. *Diabetes Metab Syndr* 13 (1): 364-372, 2019.
- Vandeva S et al. Genetics of pituitary adenomas. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 24(3):461-476, 2010.
- Vinik AI. Ingaps as a cure for diabetes. Diabetes Institutes Foundation, 2002. [http:// www.insulinfree.org/genes/vinik.htm](http://www.insulinfree.org/genes/vinik.htm).
- Zhang X et al. A. Isolation and characterization of novel pituitary tumor related genes: a cDNA representational difference approach. *Mol Cell Endocrinol* 326(1-2):40-47, 2010.

EPIGENÉTICA DE LAS ENDOCRINOPATÍAS

La **Epigenética** (del griego *epi*: sobre; *genética*) se refiere a ciertos cambios en el material genético, que no afectan la secuencia de los genes, y que pueden ser originados por señales externas. Los **factores epigenéticos**, *determinados por el ambiente celular y no por la herencia*, que regulan procesos modificadores de la actividad del ADN, sin alterar la secuencia de nucleótidos. El término fue acuñado por Conrad Waddington (1942) al analizar las interacciones entre genes y ambiente.

**Epigenoma:** está constituido por *señales químicas que regulan la actividad de los genes*. Se creía que los genes eran inamovibles pero la **figura del epigenoma** cambia esta creencia. Los genes pueden estar desregulados cambiando su *activación o inactivación*. El gen está **encendido o apagado** y esto se produce debido a los grupos químicos que se añaden al gen para activarlo o apagarlo.

La epigenética es capaz de explicar que personas que tiene el mismo ADN, como los gemelos, tengan enfermedades distintas. *¿Por qué? Porque hay un solo genoma y muchos epigenomas.*

Las moléculas en las regiones del **genoma** denominadas **codifantes** determinan la naturaleza química de las proteínas que son codificadas. En las regiones del genoma denominadas **reguladoras** el orden de las bases nitrogenadas define con precisión la maquinaria celular que va a reconocer y procesar esta información. Para ser funcionales las moléculas de ADN deben someterse al **proceso de transcripción** por el que son copiadas **filmente** a otra molécula con una naturaleza química similar, el ácido ribonucleico (ARN).

**Mecanismos epigenéticos:** comprenden las modificaciones postraduccionales de las histonas mediante acetilación, metilación y fosforilación, así como la metilación del ADN (**Fig. 30.1**).

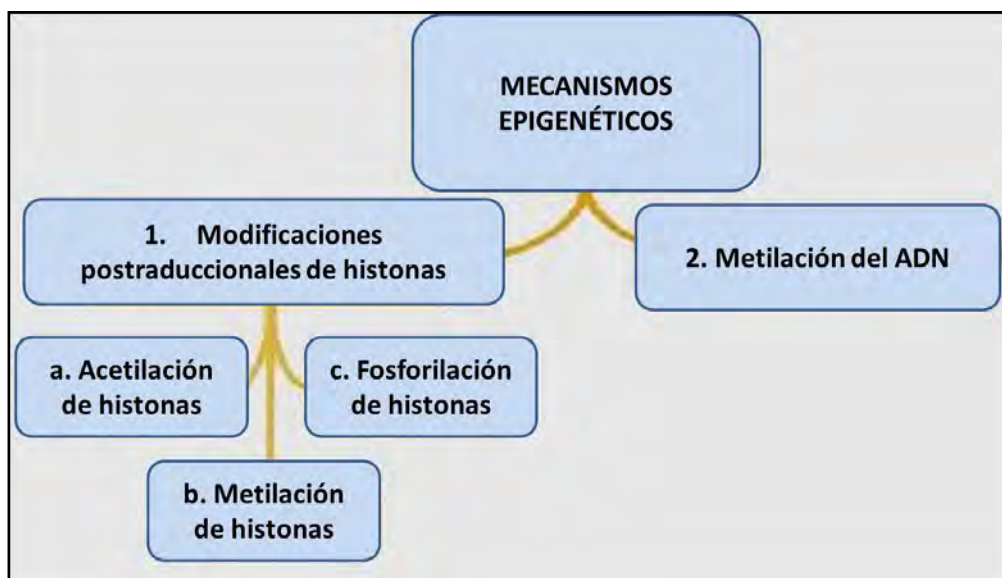


Fig. 30.1 Mecanismos epigenéticos (scielo.com).

La **figura 30.2** presenta la influencia de la epigenética a través de la vida:

- Antes de la concepción.
- Período fetal (exposición en el útero).
- Niñez.
- Adulthood.
- Vejez.

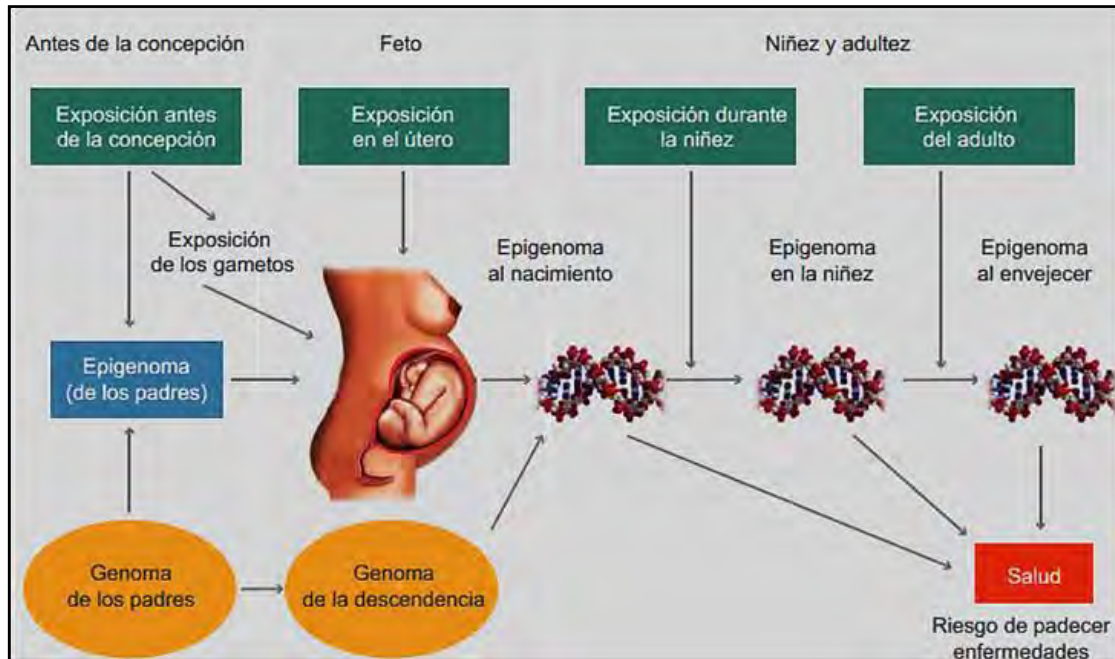


Fig. 30.2 Epigenética a través de la vida (Diabetes mellitus tipo 2).

**1. Metilación del ADN:** es la principal modificación epigenética del genoma. En los seres humanos el ADN se metila únicamente en las citosinas, y más específicamente, en citosinas que estén unidas a guaninas a través de un enlace fosfato, es decir, en dinucleótidos citosina-fosfato-guanina o CpG. La adición del grupo metilo a la citosina da lugar al nucleótido 5-metil-citosina, reacción que es catalizada por un grupo de enzimas conocidas como *ADN metiltransferasas* (DNMT). La mayor parte del genoma no contiene el dinucleótido CpG; éste se concentra en las denominadas islas CpG, situadas en las regiones reguladoras de los genes, posicionadas en el extremo 5' de muchos genes. La reacción de metilación del ADN es catalizada por las DNMT e involucra la transferencia del grupo metilo de la S-adenosil-L-metionina al carbono 5 de la citosina. En las células de los mamíferos se han identificado tres enzimas diferentes que llevan a cabo esta reacción: las DNMT de mantenimiento (DNMT-1) y las metilasas *de novo* (DNMT-3A y DNMT-3B) (**fig. 30.3**).

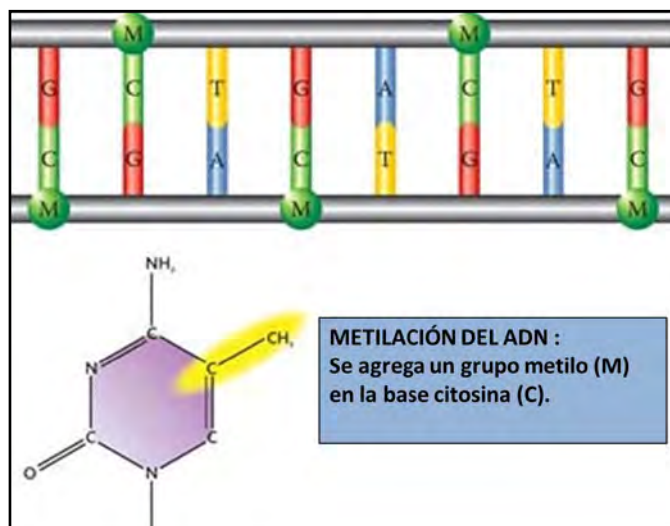


Fig. 30.3 Metilación del ADN (Ciber Genética).

**A. Hipermetilación:** se asocia con el *silenciamiento de los genes*. Se produce en genes individuales y en las islas CpG de los genes constitutivos y en los genes supresores tumorales. Una forma de controlar el grado de metilación es por medio de efectos ambientales. En los mamíferos se ha visto que la *metionina*, la *colina*, el *ácido fólico* y las *piridoxinas* provenientes de la dieta, tienen como función el agregado de grupos metilos. Si hay *hipermetilación* en los genes reguladores del ciclo celular que reparan el ADN, se produce una mayor frecuencia de tumores. Cuando una secuencia CpG adquiere metilación, dicha *modificación se hace estable y es heredada como patrón*.

**B. Hipometilación:** conduce a una inestabilidad genómica e *incrementa los eventos de recombinación mitótica*. La *hipometilación* se relaciona con la *sobreexpresión de ciertas proteínas en los procesos de invasión y metástasis*. Se asocia a procesos neoplásicos.

**2. Modificación postraducciona de las histonas:** la cromatina está formada por una unidad básica: el nucleosoma, conformado por histonas (H2A, H2B, H3 y H4) unidas a proteínas no histónicas. El ADN se enrolla en el nucleosoma. Las histonas octaméricas que forman el centro de esta unidad funcional están compuestas por un dominio globular y un dominio N terminal, flexible, conocido como *cola de histonas*, que protruyen fuera del nucleosoma. Ambos dominios son dianas para las modificaciones químicas que alteran la naturaleza del nucleosoma que abre o cierra a la cromatina para realizar la transcripción (Fig. 30.4).

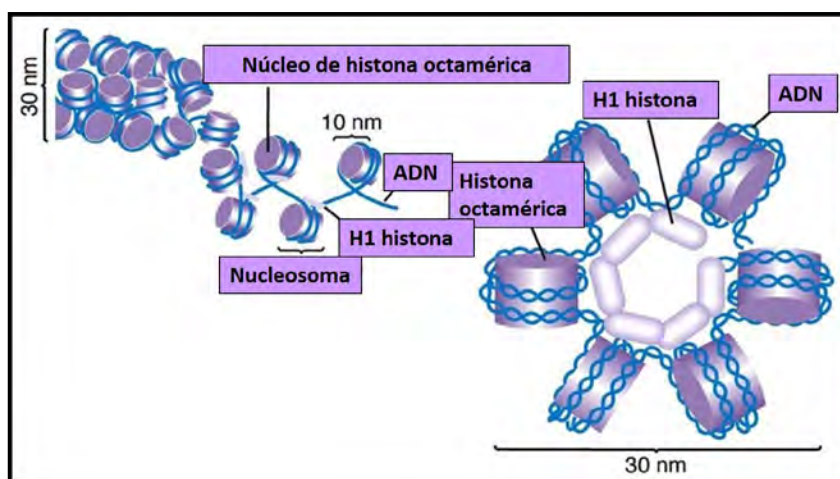


Fig. 30.4 Histonas octaméricas (es.quora.com).

Diferentes combinaciones de modificaciones covalentes y no covalentes de las histonas pueden leerse como un código, lo cual se conoce como el *código de histonas*. Estas modificaciones son reguladas por grupos de diferentes enzimas que pueden añadir grupos químicos a las histonas (marcadores) o eliminar grupos químicos (borradores). Se han encontrado al menos ocho tipos de modificaciones postraduccionales en las histonas. Las colas de las histonas pueden sufrir *acetilación*, *metilación*, *fosforilación*, *poli-ADP*, *ribosilación*, *ubiquitinación* y *glucosilación*. Las modificaciones de las histonas funcionan mediante dos mecanismos básicos:

Metilación de las histonas: se vincula tanto a *activación como a represión transcripcional*. Las colas de las histonas pueden ser metiladas en múltiples residuos de arginina y lisina. La metilación es catalizada por *metiltransferasas*.

Mecanismos epigenéticos → metilación del ADN → genes activos o inactivos: tallos de histonas (Fig. 30.5).

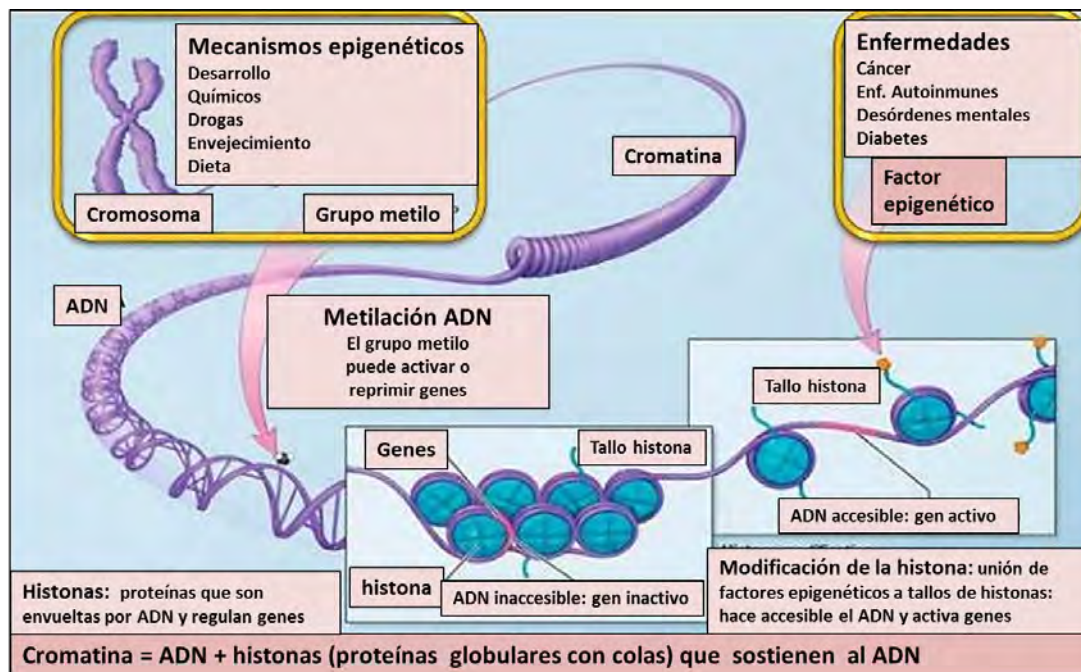


Fig. 30.5 Metilación de las colas de histonas (Empyria).

**Acetilación de las histonas:** esta reacción es catalizada por *acetiltransferasas de histonas* (HAT) y la *desacetilasa de histonas* (HDAC). Ocurre en los residuos de lisina de las histonas H3 y H4. El sustrato de acetilación es la acetil-CoA que confiere a la cromatina una conformación más accesible y más activa en el aspecto transcripcional.

Acetilación: activadores: glucosa y etanol; inhibidores: ácido anacárdico de las nueces y curcumina. Desacetilación: activadores: teofina y dietas hipocalóricas; inhibidores: apio, vitamina E, hiperglucemia.

La acetilación de histonas tiene dos consecuencias biológicas: alteración de la unión histona-ADN y de los factores de transcripción que interactúan con la cromatina. Así, la acetilación posee un efecto activador de la transcripción; los nucleosomas se empaquetan con menos eficiencia, lo que permite que el ADN sea más accesible a proteínas reguladoras (Fig. 30.6).

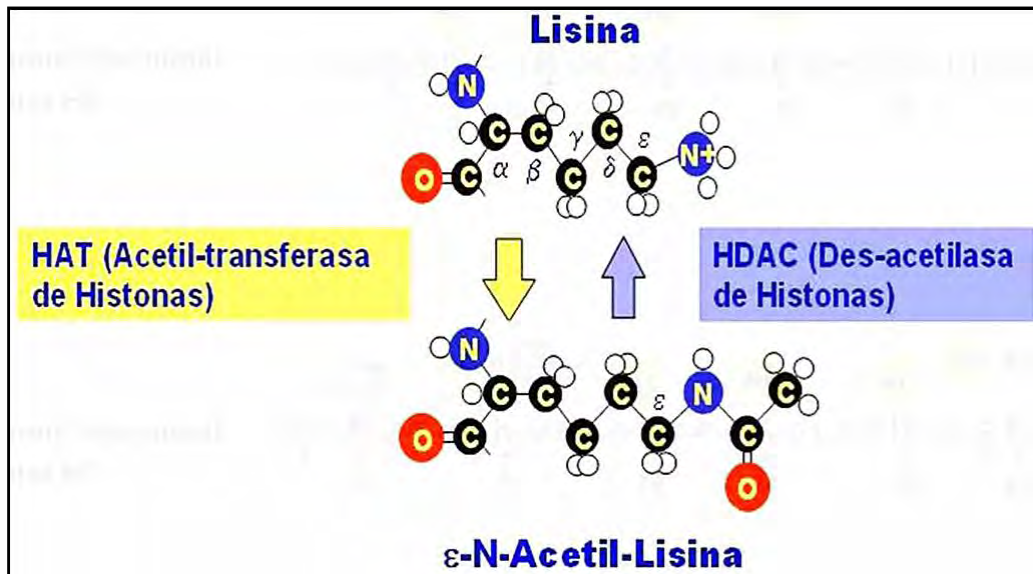


Fig. 30.6 Acetilación de histonas (Villaverde, FJ).

3. Silenciamiento génico mediado por ARN no codificante: los microARN son pequeños ARN (18-25 nucleótidos) endógenos, no codificadores de proteínas, que impiden la expresión de un determinado gen. Esto lo logran bloqueando la traducción (mecanismo antisentido) o mediando la degradación de ARNm específicos que tienen una secuencia complementaria al microARN. Desde el punto de vista epigenético, no solo tienen la capacidad de regular la expresión génica, sino que también pueden remodelar la cromatina al modificar el patrón de metilación de una secuencia específica, viéndose involucrados en la formación de la heterocromatina.

Los microARN pueden actuar como supresores de tumores o como oncogenes.

Los *mecanismos epigenéticos* están interrelacionados y trabajan a niveles distintos de la organización genética, pero todos dan como resultado un conjunto de modificaciones relevantes de la estructura cromatínica. Así pues, la modificación de una histona puede llevar a la metilación del ADN; esta, a su vez, contribuye a una mayor compactación del ADN sobre las histonas, y se crea así una cromatina más cerrada. Esta región será menos accesible a la maquinaria de transcripción, por lo que el gen se silencia y no se codifica su producto. Cuando el gen está apagado, metilado, reprimido, no se transcribirá su información genética. Es interesante considerar que este proceso puede ser *reversible*, por lo que un gen que se encuentra apagado puede activarse nuevamente.

Las marcas epigenéticas cumplen un papel clave en el desarrollo del embrión. Casi todas las células de un organismo tienen el mismo genoma, pero los genes que se expresen serán diferentes en las distintas etapas del desarrollo. Durante el desarrollo embrionario se producen *oleadas de metilación y desmetilación*, es decir, de *encendido y apagado de genes*. Las células totipotenciales, que pueden dar lugar a cualquier tejido del organismo, tienen una cromatina muy permisiva y, a medida que la célula se va diferenciando, se establecen diferentes marcas en la cromatina que la hacen más o menos permisiva según el tipo de tejido.

Se están probando algunas drogas antitumorales que cambian las *marcas epigenéticas*, por ejemplo, inhiben las enzimas que quitan los grupos acetilos, es decir, favorecen la acetilación. El problema es que esas drogas afectan a todo el genoma, no se dirigen a un tejido en particular, ni a un gen específico y pueden modificar la acetilación en todos los genes. Además, se descubrió que ciertos cambios químicos dentro del gen ayudan al paso posterior de la transcripción, que es el procesamiento del ADN. Por ejemplo, hay marcas que contribuyen al proceso denominado *splicing alternativo*, que consiste en el cortado y rearmado de los segmentos que conforman un gen de modo de que pueda dar lugar a proteínas diferentes. Si estos cambios fueran heredables, permitirían que no sólo el propio individuo sino también su



descendiente directo pueda adaptarse mejor y más rápido al entorno. La técnica de inmunoprecipitación de cromatina permite detectar las modificaciones epigenéticas. Se utiliza un anticuerpo que reconoce a una histona con una modificación y, en combinación con la secuenciación, es posible identificar ese cambio químico en todas las regiones del genoma.

### EPIGENÉTICA DE LAS ENDOCRINOPATÍAS:

#### Diabetes tipo 1 (DM1) (Fig. 30.7):

La DM1 es una enfermedad compleja, resultado de la interacción de factores *genéticos*, *epigenéticos* y *ambientales*. Los recientes avances en la comprensión de la base genética de la DM1 se han traducido en un mayor reconocimiento de la amplia heterogeneidad que se observa en la presentación de la enfermedad. El barrido genómico ha permitido registrar la presencia de importantes genes ligados a la regulación del sistema inmune en la DM1. Así es el caso de la reconocida asociación entre el sistema HLA y DM1 y una diversidad de nuevos loci genéticos. A pesar de que la DM1 muestra la mayor gama de concordancia en gemelos monocigóticos (45%), no es posible lograr un buen enfoque predictivo sólo a través de la genética. La evidencia actual muestra que varias *modificaciones epigenéticas*, podrían relacionar de manera más precisa esta compleja relación entre genética y ambiente.

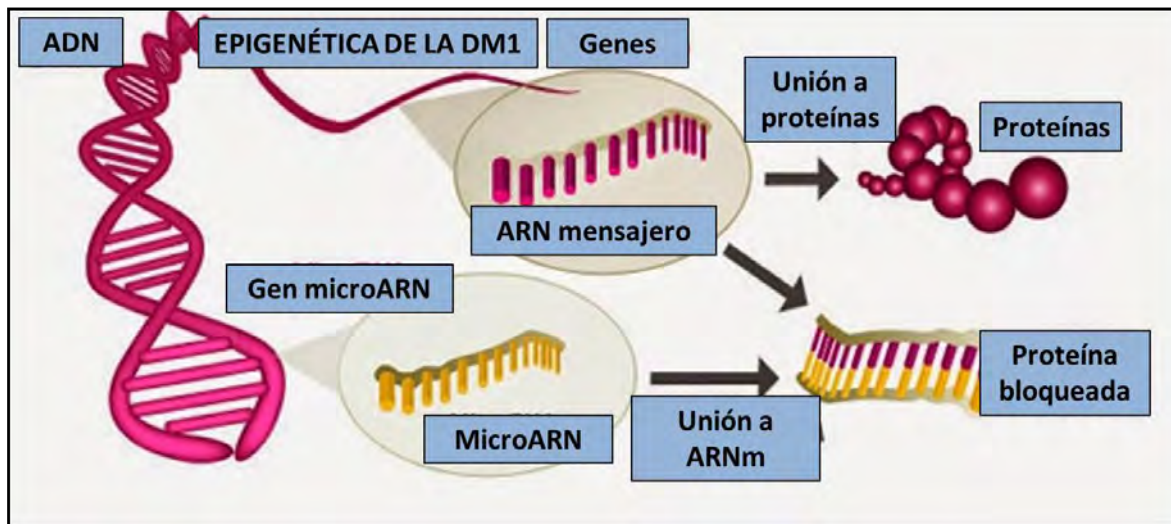


Fig. 30.7 Epigenética de DM1 (Diabetes).

Se han descrito fenómenos epigenéticos: *metilación del ADN*, *modificaciones de histonas*, y *desregulación de microARNs* sobre la expresión de genes asociados a la enfermedad. Los *factores ambientales* pueden alterar la expresión génica a través de los *mecanismos epigenéticos*. En la DM1 hay metilación del ADN y los microARNs se han asociado con complicaciones crónicas de la enfermedad. La baja tasa de concordancia de la enfermedad en población general (<20%) sugiere que los *cambios ambientales* y *epigenéticos* pueden jugar un papel preponderante. Definir el papel de estos cambios podría permitir identificar las vías específicas de genes y la expresión desregulada de productos génicos que contribuyen a la patogénesis de la DM1.

La base genética de la DM1 y los modelos de susceptibilidad genética utilizados han involucrado un número de genes que confieren efectos variables sobre el riesgo. La alta heterogeneidad de estos genes puede afectar a una población particular o un subconjunto de familias y no tener ningún efecto en otro grupo. De este modo, se entiende que la DM1 se aproximaría más a un *modelo epigenético*, donde el aspecto ambiental (contaminación, exposición a antígenos, intrauterino, etc) juega un papel esencial por

sobre las variaciones genéticas (polimorfismos). Dentro de los mecanismos epigenéticos en la DM1 se encuentran los patrones de metilación de algunos genes.

Se ha publicado un interesante análisis basado en estudios de asociación epigenómica (EWAS) que muestra importantes variaciones cuando se comparan patrones de metilación entre pacientes con DM1 en gemelos monocigóticos, indicando la relevancia de los niveles de exposición a determinados estímulos. Otro factor de modulación epigenética corresponde a los microRNAs que son una clase de ARNs no codificantes de una sola hebra que se transcriben a partir de ADN, pero que no se traducen en proteínas, y que funcionan mediante la inhibición de la traducción del mRNA. Los objetivos previstos para estos miARNs incluyen genes relacionados con autoinmunidad, células β, moléculas coestimuladoras de células T y CD28 (miR-16-2), INFγ y FasL (miR-551b, miR-877) y secreción de insulina (miR-375). La combinación con otros miARNs determina moléculas complejas que crean redes reguladoras de la expresión génica.

### Diabetes tipo 2 (DM2):

La DM2 es una enfermedad altamente hereditaria, pero solo el 15% de esta heredabilidad puede explicarse por loci de variante genética conocida. De hecho, el índice de masa corporal es más predictivo de la diabetes que cualquiera de los alelos de riesgo comunes identificados por los estudios de asociación de genoma completo. Esta discrepancia puede explicarse por herencia epigenética, por lo que los cambios en la regulación de los genes pueden transmitirse a la descendencia.

La DM2 es una *enfermedad crónica multifactorial* caracterizada por hiperglucemia, un resultado del deterioro en la función de las células β pancreáticas y resistencia a la insulina en tejidos como el músculo esquelético y el tejido adiposo. En la resistencia a la insulina, las células corporales muestran una respuesta reducida a la insulina, lo que a su vez aumenta la glucosa en la sangre, y esto obliga a las células β a compensar produciendo más insulina. Al final la pérdida de equilibrio deriva en hiperglucemia. Los elevados niveles de glucosa en sangre pueden dañar órganos y llevar a complicaciones del sistema cardiovascular, ojos, neuronas y riñones.

Recientes estudios han identificado una serie de factores genéticos que explican la predisposición a la DM2.

Los *factores epigenéticos* interactúan con los *genes* y el *medioambiente*. La epigenética cambia la función de un gen sin un cambio en la secuencia de nucleótidos. Los efectos epigenéticos pueden verse afectados por el medio ambiente, haciéndolos mecanismos patógenos potencialmente importantes en enfermedades multifactoriales complejas, como la DM2 (Fig. 30.8).

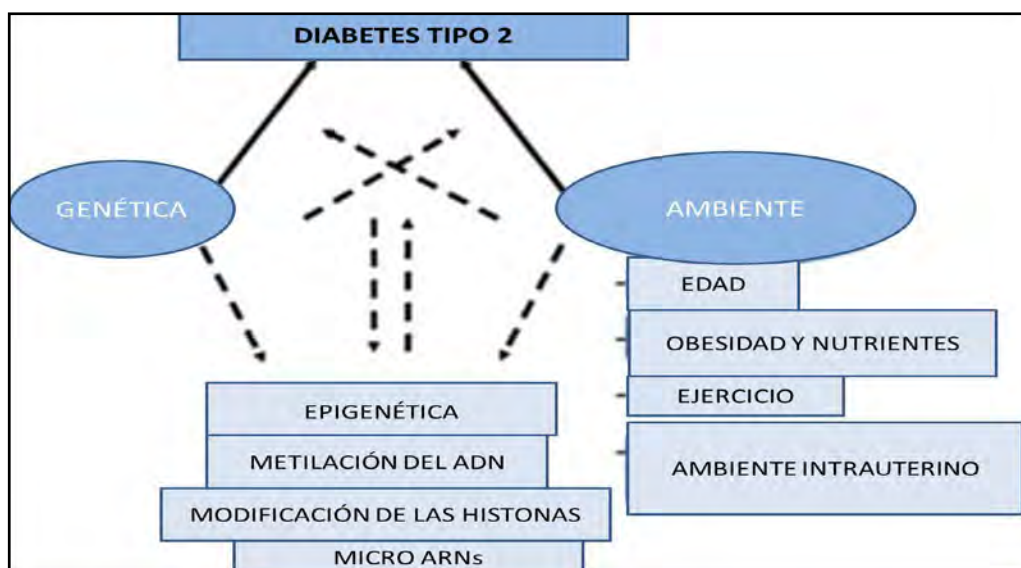


Fig. 30.8 Epigenética de DM2 (diabetes).

Las modificaciones epigenéticas representan vínculos importantes entre las señales genéticas, ambientales y de estilo de vida. Existen *marcas epigenéticas* alteradas, como la *metilación del ADN*.

Se han analizado pacientes con diferente duración de DM2, se midieron:

a. Niveles de expresión de la proteína 2 del dominio de unión a metil-CpG (MBD2) como marcador de metilación del ADN.

b. Cambios en la metilación en 22 genes conectados a estrés y toxicidad. El aumento de la expresión de MBD-2 en pacientes indicó una desregulación de la metilación del ADN en T2DM. La elevada metilación de los genes Prdx-2 y SCARA-3 sugiere una alteración en la protección contra el estrés oxidativo. Durante la última década, el progreso en los estudios de asociación genética ha permitido la identificación de al menos 75 loci genéticos independientes para DM2, lo que permite una mejor comprensión de su arquitectura genética. El mecanismo detallado de cómo estas variantes genéticas ejercen su efecto sobre la patogénesis de la DM2 requiere una investigación adicional. Se destaca la metilación diferencial de TCF7L-2, KCNQ-1, ABCG-1, TXNIP, PHOSPH-O1, SREBF1, SLC30A-8 y FTO. Los genes en la sangre están asociados de manera reproducible con la MD2. Estos genes deben ser priorizados y replicados en estudios longitudinales en más poblaciones en estudios futuros.

En el mundo actual, existe un aumento sin precedentes en la prevalencia de enfermedades metabólicas crónicas, incluida la obesidad, la resistencia a la insulina y la DM2 que incluye factores genéticos y ambientales, como la ingesta excesiva de energía y la inactividad física. La experiencia durante las primeras etapas de desarrollo, incluidos los períodos intrauterino y neonatal, podría desempeñar un papel importante en la predisposición de los individuos a la DM2. Se han discutido mecanismos potenciales subyacentes a la herencia transgeneracional de la enfermedad metabólica, con especial énfasis en los mecanismos epigenéticos.

Los factores ambientales (ej.: malnutrición y sedentarismo) contribuyen en gran medida a los trastornos metabólicos, como la obesidad, la DM2, la enfermedad cardiometabólica y las enfermedades del hígado graso no alcohólicas. Las anomalías en la actividad metabólica y las vías se han asociado cada vez más con alteración de la metilación del ADN, modificación de histonas y ARN no codificantes, mientras que las intervenciones en el estilo de vida dirigidas a la dieta y la actividad física pueden revertir los cambios epigenéticos y metabólicos (Fig. 30.9).

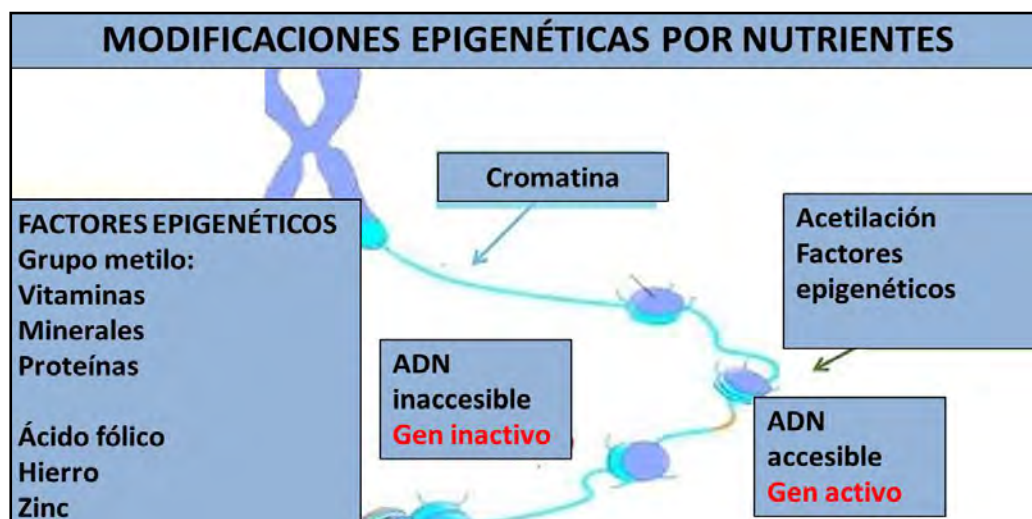


Fig. 30.9 Epigenética por nutrientes (slideshare).

Diabetes mellitus gestacional (DMG): la exposición intrauterina a la diabetes mellitus gestacional confiere a la descendencia un mayor riesgo de por vida de trastornos metabólicos y otros trastornos complejos.

Para identificar los genes candidatos para la programación fetal, se compararon los patrones de metilación en todo el genoma de la sangre del cordón umbilical de DMG y los embarazos controles. Se hallaron diferencias significativas de metilación. Se analizaron cuatro genes candidatos: ATP5-A1, MFAP-4, PRKCH y SLC17-A4. El estudio halló asociación entre la DMG materna y el estado epigenético de la descendencia expuesta. Los genes identificados son candidatos primarios para transmitir los efectos de DMG a la siguiente generación. También pueden proporcionar biomarcadores útiles para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de exposiciones prenatales adversas.

## Referencias

- Alam F et al. Current Genetic and epigenetic insights into type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 19(6):717-718, 2019.
- Balaji S y col. Control epigenético de la regeneración pancreática en la diabetes. *Genes (Basilea)* 9(9), 2018. pii: S1056-8727 (18) 30633-0, 2018.
- Bernstein D, Golson ML, Kaestner KH. Control epigenético de la función y fallo de las células  $\beta$ . *Diabetes Res Clin Pract* 123: 24-36, 2017.
- Cheng Z, Zheng L, Almeida FA. Reprogramación epigenética en trastornos metabólicos: factores nutricionales y más allá. *J Nutr Biochem* 54: 1-10, 2018.
- Dang MN, Buzzetti R, Pozzilli P. Epigenética en enfermedades autoinmunes con foco en diabetes tipo 1. *Diabetes Metab Res* 29 (1): 8-18, 2013.
- Dhawan S et al. Epigenetics and Type 2 Diabetes Risk. *Curr Diab Rep* 19(8):47, 2019.
- Haertle L et al. Firmas epigenéticas de la diabetes mellitus gestacional en la metilación de la sangre del cordón umbilical. *Clin Epigenética* 9: 28, 2017.
- Hossan T et al. Epigenetic Modifications Associated with the Pathogenesis of Type 2 Diabetes Mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 19(6):775-786, 2019.
- Jerram ST, Dang MN, Leslie RD. El papel de la epigenética en la diabetes tipo 1. *Curr Diab Rep* 17 (10): 89, 2017.
- Jiménez-Chillaron JC et al. Herencia epigenética transgeneracional del riesgo de diabetes como consecuencia de desequilibrios nutricionales tempranos. *Proc Nutr Soc* 75 (1): 78-89, 2016.
- Karachanak-Yankova S et al. Alteraciones epigenéticas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Balcanes J Med Genet* 18 (2): 15-24, 2016.
- Kwak SH, Park KS. Avances recientes en la investigación genética y epigenética de la diabetes tipo 2. *Exp Mol Med* 48: e220, 2016.
- Loh M et al. Epigenetic disturbances in obesity and diabetes: Epidemiological and functional insights. *Mol Metab* 27S:S33-S41, 2019.
- Quach A et al. Análisis de reloj epigenético de factores de dieta, ejercicio, educación y estilo de vida. *Ageing* 9 (2): 419-446, 2017.
- Sommese L et al. Novel epigenetic-sensitive clinical challenges both in type 1 and type 2 diabetes. *J Compl Diabetes*, 2018, doi: 10.1016/ j.jdiacomp.2018.08.012.
- Stankov K, Benc D, Draskovic D. Factores genéticos y epigenéticos en la etiología de la diabetes mellitus tipo 1. *Pediatría* 132 (6): 1112-22, 2013.
- Wang B et al. El papel emergente de la epigenética en las enfermedades autoinmunes de la tiroides. *Fronteras en Inmunología*, 2017.
- Wardhana W, Soeatmadji DW. Role of epigenetic changes in the development of diabetes mellitus. *Acta Med Indones* 51(1):68-74, 2019.
- Willmer T et al. Biomarcadores de metilación de ADN basados en sangre para la diabetes tipo 2: potencial para aplicaciones clínicas. *Front Endocrinol* 9: 744, 2018.

- Wu L, Zhou H, Zhang Q, Zhang J, et al. DNA methylation mediated by a microRNA pathway. *Mol Cell* 38(3):465-475, 2010.
- Ye J et al. Identificación de loci donde la metilación del ADN potencialmente media el riesgo genético de la diabetes tipo 1. *J Autoimmun* 93: 66-75, 2018.
- Zullo A et al. Epigenética y diabetes tipo 1: mecanismos y aplicaciones traslacionales. *Transl Res* 185: 85-93, 2017.

**V. ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS:  
APORTES MOLECULARES, GENÉTICOS  
Y EPIGENÉTICOS**

NEUROGÉNESIS Y EMBRIOLOGÍA MOLECULAR

La **neurogénesis** comprende el desarrollo del sistema nervioso desde las etapas iniciales hasta su maduración al momento del nacimiento. El desarrollo del sistema nervioso activa numerosos procesos: *inducción, proliferación, comunicación intercelular, migración, diferenciación* y formación de *patrones integrados del funcionamiento neuronal*.

A. *Primera etapa*: produce la *histogénesis* de las células nerviosas.

B. *Segunda etapa*: induce el desarrollo de axones y dendritas con conexiones sinápticas.

C. *Tercera etapa*: se caracteriza por la *remodelación de las sinapsis* y aparecen los *patrones del funcionamiento neuronal*.

El primer esbozo del sistema nervioso es una estructura laminar, ubicada en el ectodermo de la parte central del disco embrionario, y denominada **placa neural** (tercera semana del desarrollo) (Fig. 31.1).

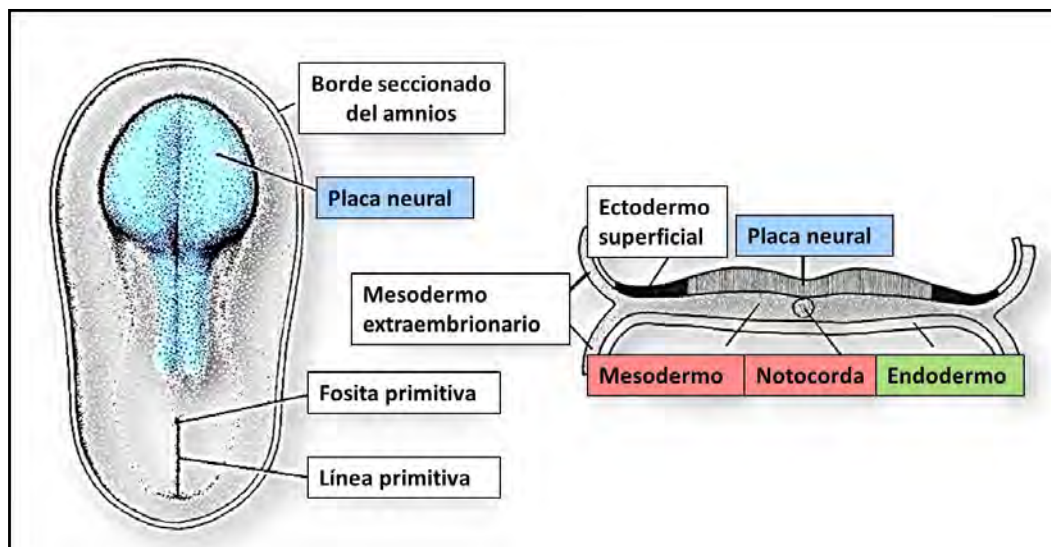


Fig. 31.1 Placa neural (18 días) (vista dorsal, corte transversal) (Langman modificado).

El proceso de diferenciación permite la formación de un canal, con elevación de los bordes de la placa, que constituye el **surco neural** (Fig. 31.2).

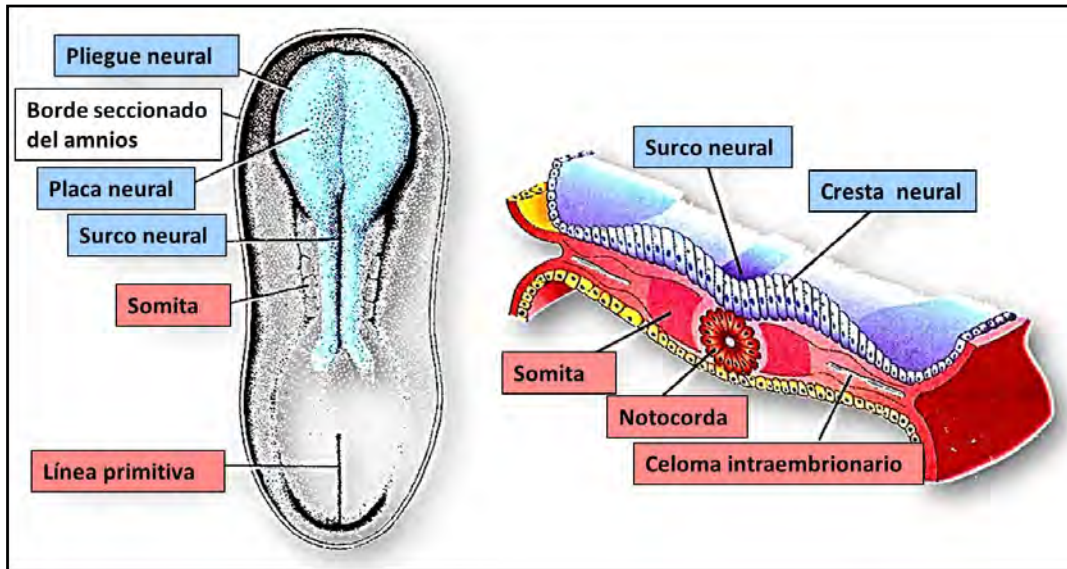


Fig. 31.2 Surco neural (20 días) (vista dorsal, corte transversal) (Langman modificado).

Alrededor de los días 20-22, el surco neural comienza a cerrarse por fusión de sus bordes, y se forma el *tubo neural*. El cierre se produce primero en la parte media, permaneciendo abiertos los extremos cefálico y caudal. El tubo comunica entonces con el interior de la cavidad amniótica por medio de dos orificios: el *neuroporo anterior* y el *neuroporo posterior*. Los procesos de proliferación celular y la muerte programada o apoptosis, confieren al tubo neural un crecimiento diferencial. (figs. 31.3-31.4).

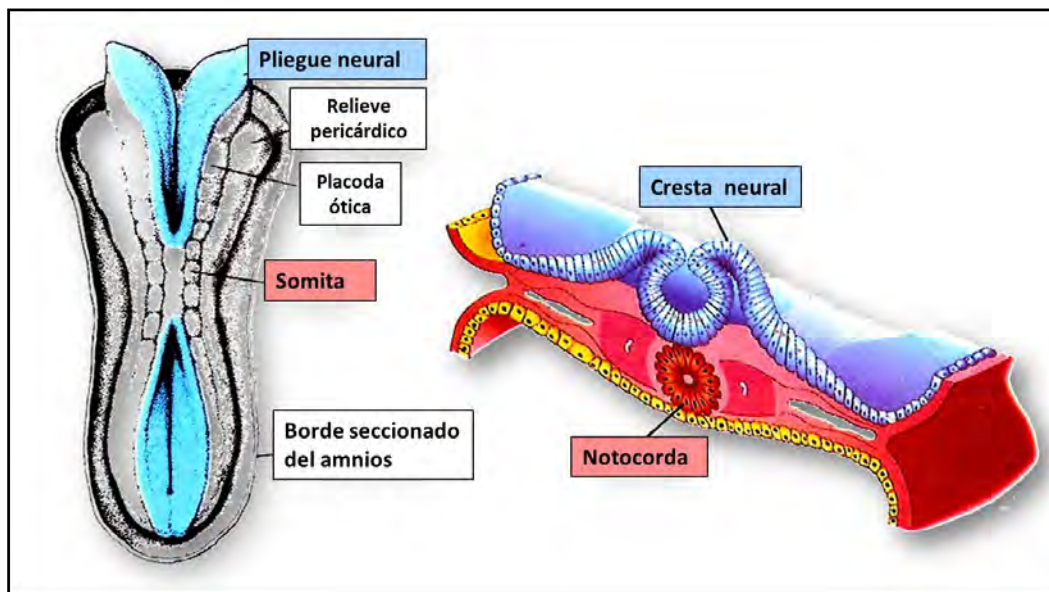


Fig. 31.3 Tubo neural en formación (20 días) (vista dorsal, corte transversal) (Langman modificado).



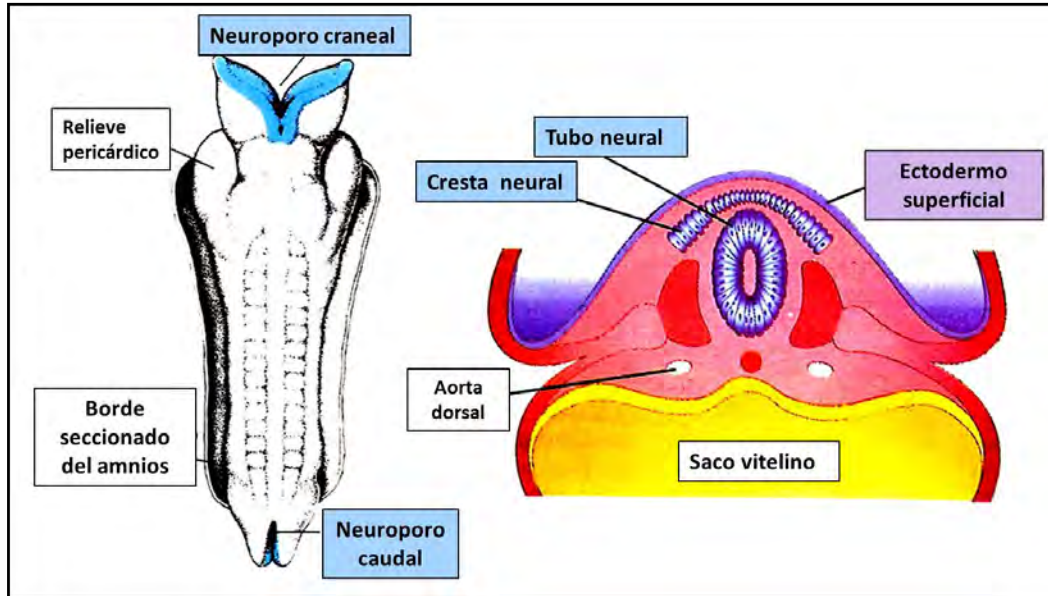


Fig. 31.4 Tubo neural (22 días) (vista dorsal, corte transversal) (Langman modificado).

**Tubo neural temprano:** presenta un *epitelio pseudoestratificado* que asienta sobre una *membrana basal*. Las células progenitoras producen *neuroblastos bipolares* que originan *neuroblastos unipolares* que luego se transforman en *neuroblastos multipolares*. Las células que revisten la luz del tubo forman el *epitelio ependimario* (Fig. 31.5).

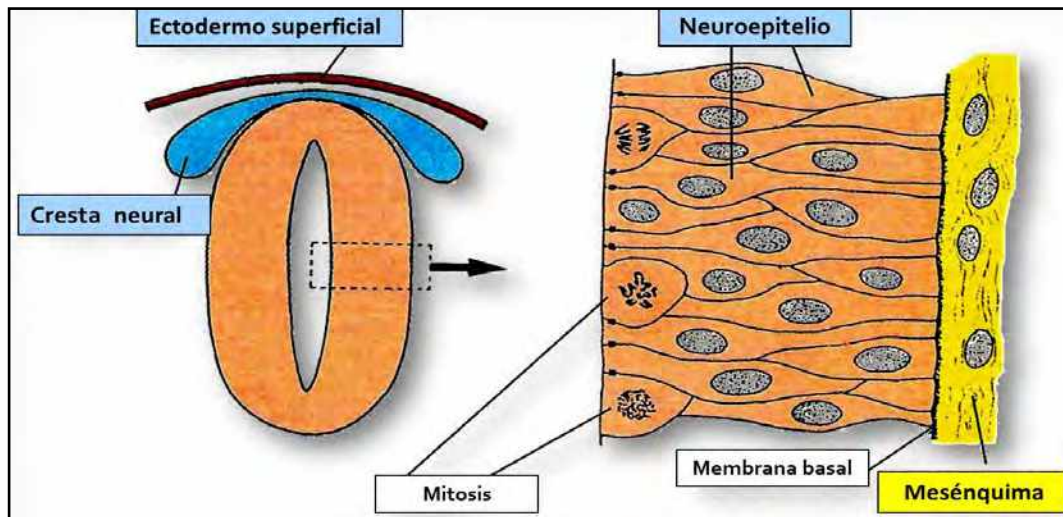


Fig. 31.5 Corte transversal del tubo neural temprano (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA y col.).

El tubo neural forma una porción cefálica abultada denominada **encéfalo**.

En este estadio se presentan *tres vesículas cerebrales primarias* que comunican entre sí:

1. **Proscéfalo.**
2. **Mesencéfalo.**
3. **Rombencéfalo.**

Además, se marcan *las acodaduras cervical y cefálica* (Fig. 31.6).

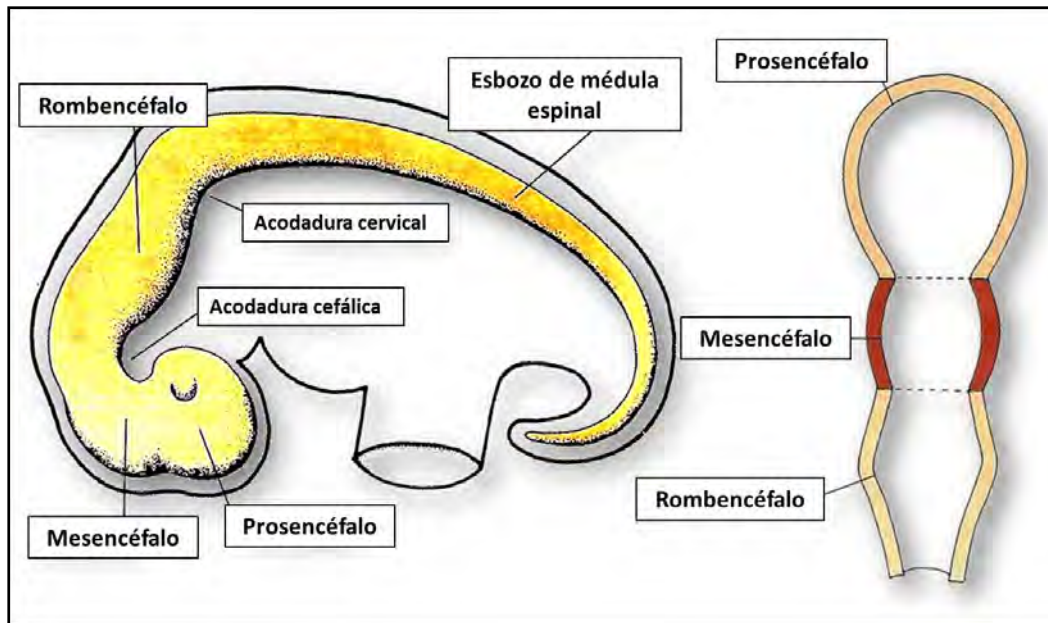


Fig. 31.6 Estadio de tres vesículas y dos acodaduras.  
(Embriología Humana. Texto y Atlas, Gómez Dumm CLA y col.).

#### Plan molecular a nivel del sistema nervioso central (SNC) en su desarrollo temprano:

- **Placa neural:** se expresan *factores de transcripción de la caja homeótica*, representados por **Pax-3**, **Pax-7**, **Msx-1** y **Msx-2**.

- **Surco-tubo neural:** la notocorda libera **Shh**, inductor en la formación de la *placa del piso* en el *surco neural*, que está plegándose para formar el *tubo neural*. Este estímulo se genera luego de una represión de **Pax-3** y **Pax-7**, que permite la *ventralización* de ese sector del neuroectodermo. **Shh** y **Pax-6**, difunden hacia los lados y generan la aparición de *neuronas motoras* en las placas basales. La *placa del piso*, mediante la acción de moléculas específicas, puede atraer algunos axones de neuronas distantes.

- **Dorso del futuro tubo neural: ectodermo superficial adyacente (no neural):** presenta expresión de **BMP-4** y **BMP-7**, que inducen al factor de transcripción **slug** presente en la región de la futura *cresta neural*, manteniendo también la expresión dorsal de **Pax-3** y **Pax-7**. Esta *dorsalización* del neuroectodermo lleva a la formación de la *placa del techo* y de las *placas alares*. Una vez completado el cierre del *tubo neural*, las **BMPs** inducen la aparición de *interneuronas* en su parte dorsal (Fig. 31.7 ABC, cuadro 31.1).

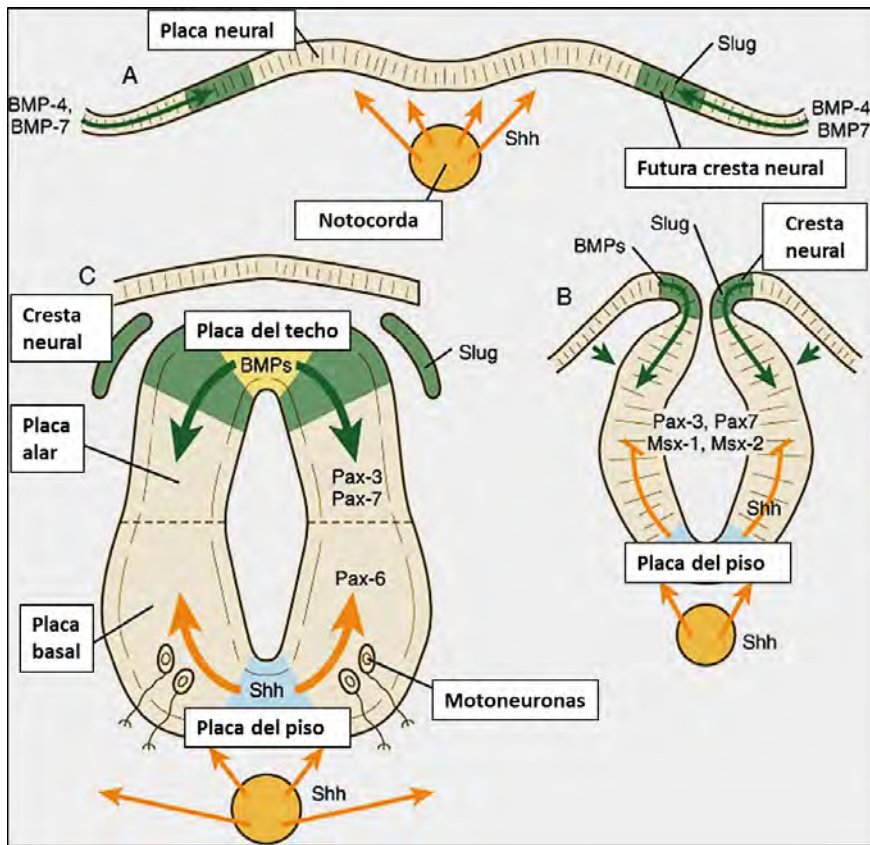


Fig. 31.7 ABC. Plan molecular en el SNC temprano (Carlson BM).

**A. Señales Shh (flechas naranjas) de la notocorda:** inducen la *placa del piso*. En la parte ventral el **Shh**, producido por la placa del piso → *motoneuronas*.

**B. Parte dorsal del tubo neural: BMP4 y BMP7 (flechas verdes):** del ectodermo adyacente al tubo inducen la expresión de **slug** en la futura *cresta neural* y mantienen la expresión de **Pax3** y **Pax7**.

**C. Shh** suprime la expresión de **Pax3** y **Pax7** dorsales en la *mitad ventral del tubo neural*.

En el **cuadro 31.1** se presentan *aspectos moleculares tempranos* a nivel de la placa neural, notocorda y ectodermo dorsal no neural, indicando los factores de transcripción en: células codificadoras, placa neural caudal, notocorda y ectodermo dorsal no neural.

**Cuadro 31.1 Aspectos moleculares tempranos**

Células codificadoras	Síntesis	Inducción
Placa neural caudal	Factores de transcripción de genes de caja homeótica: <b>Pax-3, Pax-7, Msx-1, Msx-2</b>	1. Regulan: A. Formación de ejes ántero-superior y cráneo-caudal. B. Segmentación.
Notocorda	<b>Shh</b> (gen erizosónico)	1. Reprime patrón de expresión de <b>Pax</b> y <b>Msx</b> . 2. Forma tubo neural: - Placa del piso. - Neuronas de placa basal

Ectodermo dorsal no neural	BMP-4, BMP-7	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Regulan Pax-3 y 7.</li> <li>2. Forman neuronas sensitivas de la placa del techo.</li> <li>3. Forman células de las crestas neurales.</li> <li>4. Inducen interneuronas.</li> </ol>
-------------------------------	--------------	--

### Mecanismos moleculares que controlan la regionalización dorso-ventral (DV)

La especificación del destino molecular diferencial de las regiones longitudinales y transversales (planares) en la *placa neural* responde a la señal endodérmica de FGF8, a la señal ectodérmica de BMP y a la señal anti-BMP neuroectodérmica (Fig. 31.8).

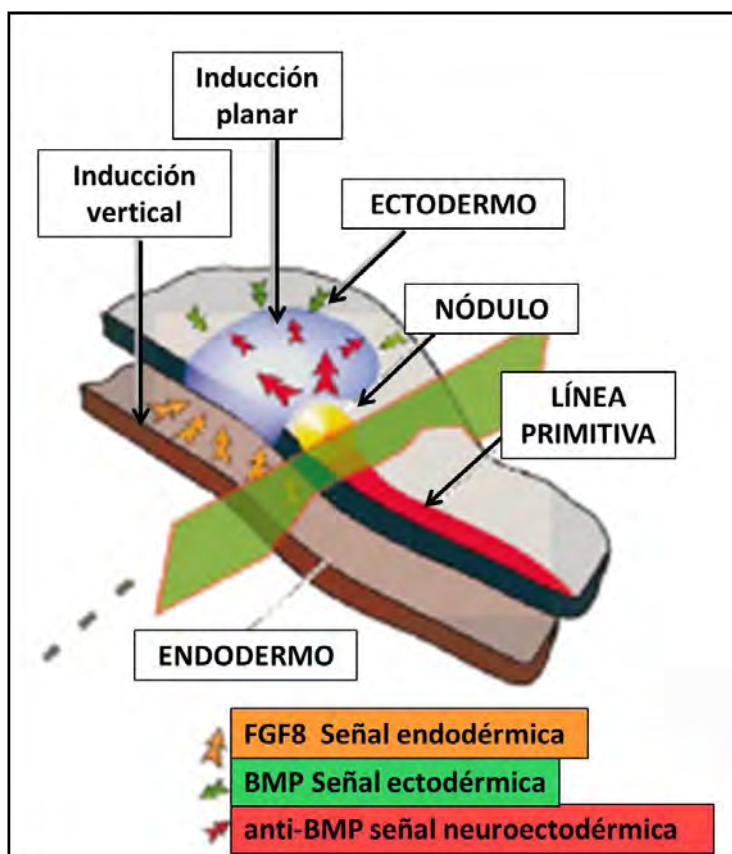


Fig. 31.8 Inducción planar y vertical en la placa neural (Martínez S., 2011).

**Histogénesis:** el *neuroectodermo* forma el *neuroepitelio* que origina (Fig. 31.9):

#### A. Neuroblastos:

a. *Bipolares:* con sustancia de Nissl (retículo endoplásmico rugoso) que emiten dendritas y axones → *neuroblastos multipolares* → *neuronas multipolares*.

b. *De crestas neurales:* *neuronas simpáticas y sensitivas*.

#### B. Glioblastos:

a. *Astroцитos protoplasmáticos*.

b. *Astroцитos fírosos*.

c. *Oligodendrocitos*.

d. *Células gliales radiales:* astroцитos fírosos, epitelio endimario, glía.

#### 2. Mesénquima:

*Microgliocitos* de Del Río Hortega: células macrofágicas del sistema nervioso.

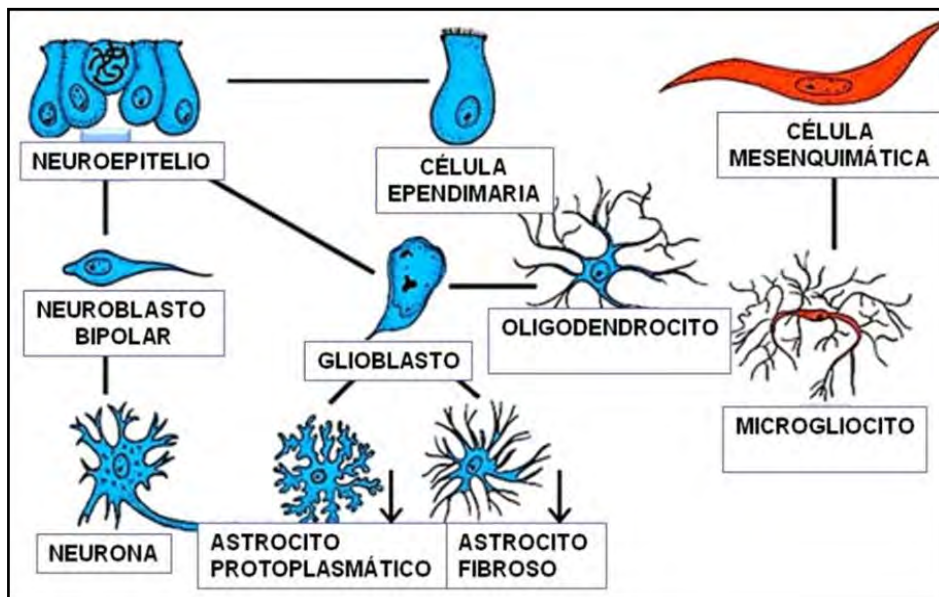


Fig. 31.9 Histogénesis (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

### Bases moleculares que especifican neuronas (Fig. 31.10):

La combinación de los factores de transcripción en los *niveles dorsoventrales (D/V)* determina los cinco tipos de neuronas con una marca molecular.

Diversas subclases de neuronas son generadas en diferentes posiciones dorso-ventrales (D/V) en *romboencéfalo* y *médula espinal*. El proceso se especifica por las actividades antagónicas de las proteínas **Shh** y **BMP**'s que forman un gradiente decreciente en el *tubo neural*.

Las **BMP**'s aseguran la *diferenciación celular dorsal*, al contrarrestar localmente la influencia ventralizante del **Shh**, proveniente de la *notocorda*. De esta manera, dependiendo de la posición D/V en el tubo neural, las concentraciones de las proteínas **Shh** y **BMP**'s van a ser específicas para la inducción de progenitores neuronales. Cada progenitor neuronal se caracteriza por expresar una combinación específica de *factores de transcripción*, necesaria para conferir una identidad definida a la neurona en formación.

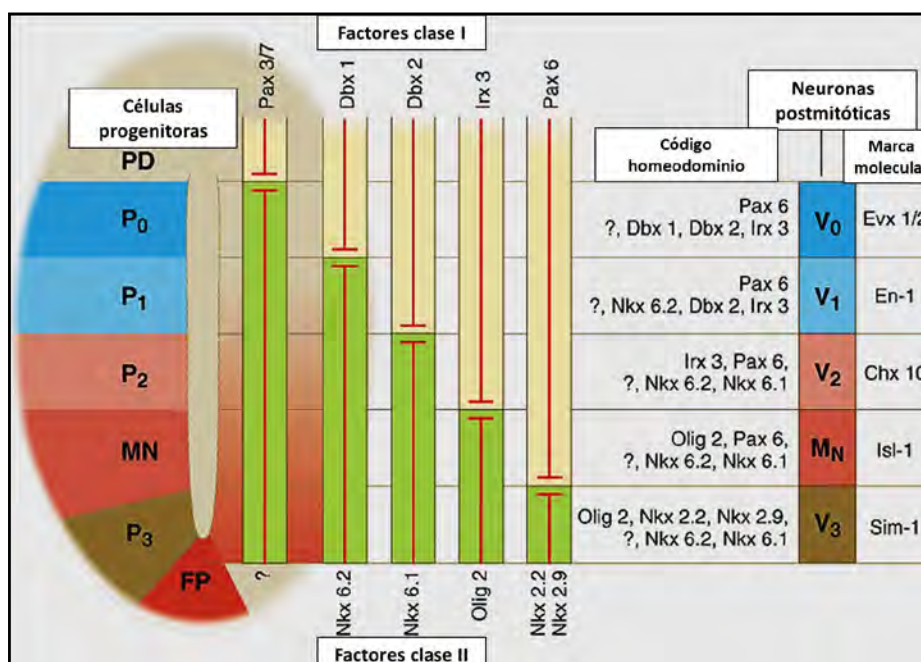


Fig. 31.10 Bases moleculares para la especificación de neuronas (Carlson BM).

**Células progenitoras de neuronas:** PD (placa del techo), P<sub>0</sub>, P<sub>1</sub>, P<sub>2</sub>, MN, P<sub>3</sub>, FP (placa del piso).  
P (prosómeros); MN (precursores de motoneuronas).

**Factores clase I** (según un gradiente de concentración) reprimidos por Shh, mientras los **factores clase II** son inducidos.

**Códigos de homeodominios:** especifican niveles de neuronas precursoras.

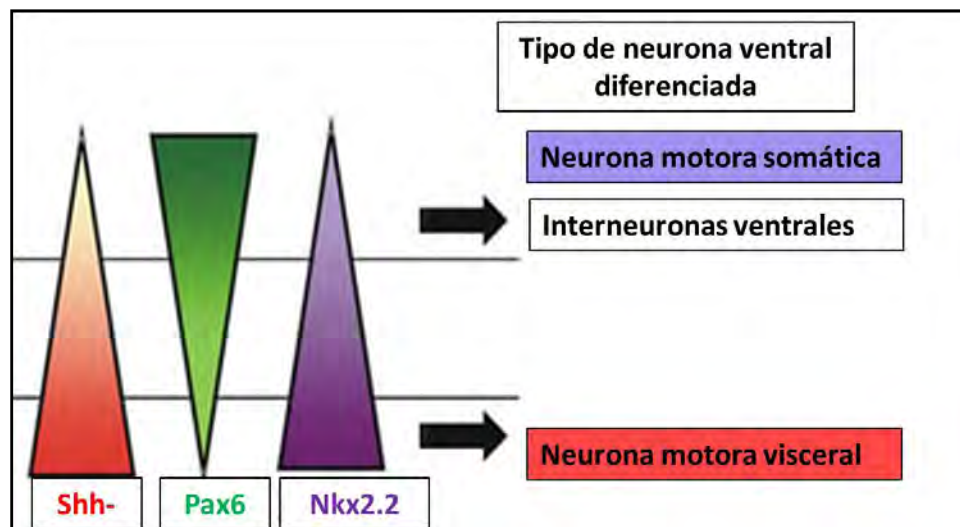
### Diferenciación de las neuronas motoras

Las *neuronas motoras* se encuentran en el tallo neural desde *mesencéfalo* hasta *médula espinal*, y son las primeras neuronas que se diferencian, siendo precedidas únicamente por algunas clases de *interneuronas*. En períodos tempranos, el **Shh** proveniente de la *notocorda*, confiere a las células de la placa neural un estado ventralizado. Estas células, son capaces de generar neuronas motoras sólo cuando se exponen a un segundo período de señalización por **Shh**.

El **Shh** controla la generación de diferentes clases de *neuronas ventrales* al establecer diferentes poblaciones de células progenitoras en el tubo neural ventral, definidas por la expresión de los genes **Pax-6** y **Nkx-2.2**.

**Shh** regula la expresión de **Pax6**, reprimiéndola. La represión de **Pax-6** permite la generación de una *segunda población de células progenitoras ventrales* que se caracterizan por expresar el factor de transcripción **Nkx-2.2**. Así, la expresión de **Nkx-2.2** se restringe a las células progenitoras que no expresan **Pax-6** y es definida indirectamente por **Shh**.

La **figura 31.11** muestra el desarrollo de neuronas según gradientes de **Shh**, **Pax-6**, **Nkx-2.2**.



**Fig. 31.11** Desarrollo de neuronas según gradientes de Shh, Pax-6 y Nkx-2.2  
(Cepeda Nieto AC, Varela Echeverría A).

a. *Bajas concentraciones o ausencia total de Shh:* las células progenitoras ventralizadas se diferencian en *interneuronas*.

b. *Altas concentraciones de Shh:* inducen la diferenciación de *neuronas motoras* (**fig. 31.12**).

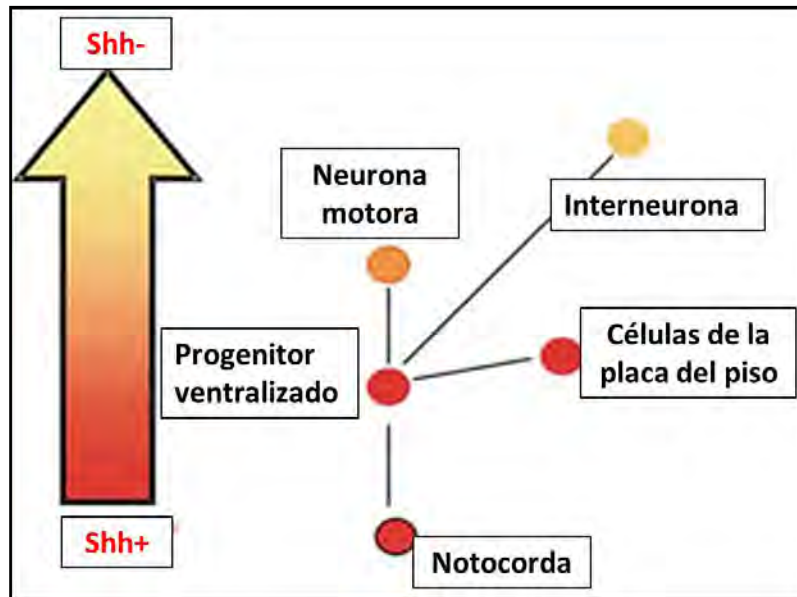


Fig. 31.12 Shh regula la inducción de distintos tipos celulares en la región ventral del tubo neural (Cepeda Nieto AC, Varela Echeverría A).

#### Factores de transcripción LIM-HD que determinan la identidad neuronal:

El proceso de diferenciación neuronal se inicia en etapas muy tempranas del desarrollo. La identidad de una neurona se caracteriza por:

1. La posición D/V y A/P del cuerpo neuronal.
2. El patrón de proyección axonal.
3. La expresión de genes específicos.
4. La síntesis de neurotransmisores. Estas características son adquiridas y reguladas en forma coordinada durante el desarrollo.

Se han identificado genes que regulan la expresión de los fenotipos neuronales y sugieren que la identidad neuronal está bajo el control de redes regulatorias complejas de *factores de transcripción* que actúan en forma secuencial sobre las células progenitoras neuronales antes que termine el ciclo celular, y son importantes para establecer la identidad de la futura neurona. Algunos factores de transcripción inician su expresión sólo en neuronas postmitóticas.

La formación de las *redes neuronales* depende de la habilidad de los axones individuales de reconocer *moléculas-guía* específicas durante su crecimiento hacia los blancos celulares fiales. A medida que el axón crece alejándose del cuerpo neuronal debe elegir entre varios sustratos que encuentra a lo largo de su trayectoria hasta encontrar a la célula blanco con la que hará sinapsis. Para ello, es necesaria la expresión de *moléculas receptoras* en la superficie del axón en crecimiento que identificarán señales específicas del exterior que pueden ser moléculas secretadas por las células blanco que atraen o repelen el crecimiento de los axones con *señales de largo alcance* o proteínas de membrana/matriz extracelular que producen *señales de corto alcance*.

Las *moléculas-guía* interactúan con los axones por medio de receptores específicos presentes en el *cono de crecimiento*. Esta interacción *molécula-guía-receptor*, induce crecimiento o retracción de los axones porque desencadena cambios en la organización del citoesqueleto axonal. Las *neuronas motoras* poseen identidades intrínsecas que desarrollan un proceso genéticamente controlado que depende de la expresión de receptores para las moléculas guía.

Los genes *Lim homeodominio (Lim-hd)*, presentan *patrones de expresión diferencial en los subtipos de neuronas motoras*. Los genes **Lim** comprenden una familia de 26 genes de los cuales 14 son expresados en vertebrados (Isl-1, Isl-2, Isl-3, Lhx-1, Lhx-2, Lhx-3, Lhx-4, Lhx-5, Lhx-6, Lhx-7, Lhx-8, Lhx-9, Lmx-1a y

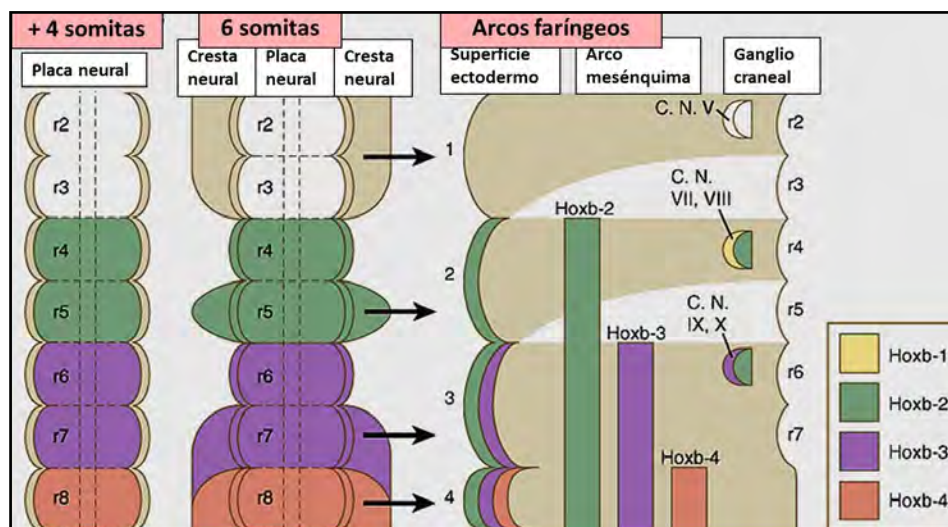
Lmx-1b). Los factores **Lim-hd** junto con otros factores regulan la expresión de genes que codifican para *moléculas receptoras axonales*. Las diferentes subclases de neuronas motoras expresan combinaciones específicas de los genes **Lim-hd**, que le confieren una identidad neuronal y regulan una trayectoria axonal específica. Por ejemplo, las neuronas motoras espinales que proyectan sus axones hacia los *músculos ventrales de las extremidades*, expresan **Isl-1** y **Isl-2** mientras que las neuronas motoras que proyectan sus axones hacia los *músculos dorsales de las mismas extremidades*, expresan **Lhx-1** e **Isl-2**.

En el SNC en desarrollo se pueden distinguir dos tipos de crecimiento axonal: crecimiento a lo largo de rutas perpendiculares al eje longitudinal del tubo neural, y crecimiento a lo largo de rutas longitudinales: *crecimiento circunferencial y longitudinal, respectivamente*.

**Desarrollo de las crestas neurales:** las células neuroectodérmicas ubicadas en los bordes se separan del futuro tubo neural y constituyen las *crestas neurales*. Las células de las crestas neurales tienen gran potencialidad evolutiva, y sus principales derivados son:

1. Neuronas de ganglios sensitivos.
2. Neuronas de ganglios autónomos.
3. Células de Schwann: formadoras de mielina en el sistema nervioso periférico (SNP).
4. Células cromafines de la médula suprarrenal.
5. Melanocitos.
6. Leptomeninges (piamadre y aracnoides).
7. Ondontoblastos.
8. Tejido conectivo y huesos de la cara y cráneo.
9. Dermis de la cara y cuello.
10. Células parafoliculares de la tiroides.
11. Tabique troncoconal (aorticopulmonar).
12. Médula suprarrenal.

**Cresta neural:** hay una estrecha relación entre el patrón de migración de las células de la cresta neural en los *rombómeros* y la expresión de productos generados por los genes **Hoxb2**, **Hoxb3** y **Hoxb4** que expresan una secuencia regular en el *tubo neural*. También se expresan en el mesénquima de los *arcos faríngeos* (2°, 3° y 4°) derivados de la cresta neural. **Hoxb** no se expresa en el rombómero 2, ni en el mesénquima del arco 1°. Las interacciones entre las células de la cresta neural y el ectodermo de superficie de los arcos especifican el ectodermo de los arcos (**Fig. 31.13**).



**Fig. 31.13** Diseminación del gen Hox desde la placa neural a la cresta neural en migración y a los tejidos de los arcos faríngeos. NC: nervio craneal; r: rombómero (Hunt P).



**Encéfalo: desarrollo de las cinco vesículas cerebrales secundarias (semana 5):**

**1. Prosencéfalo:**

**A. Telencéfalo:** zona media estrecha y dos vesículas laterales: esbozos de los *hemisferios cerebrales* (paleocortex, neocortex).

**B. Diencefalo,** ubicado caudalmente al anterior: *epitálamo, tálamo, hipotálamo*.

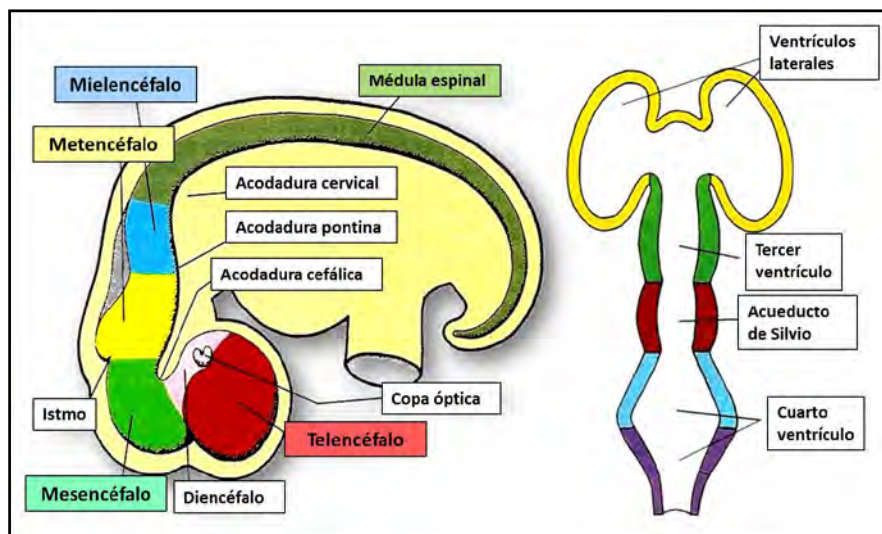
**2. Mesencéfalo:** *pedúnculos cerebrales y tubérculos cuadrigéminos*.

**3. Rombencéfalo:**

**A. Metencéfalo:** *protuberancia y cerebelo*.

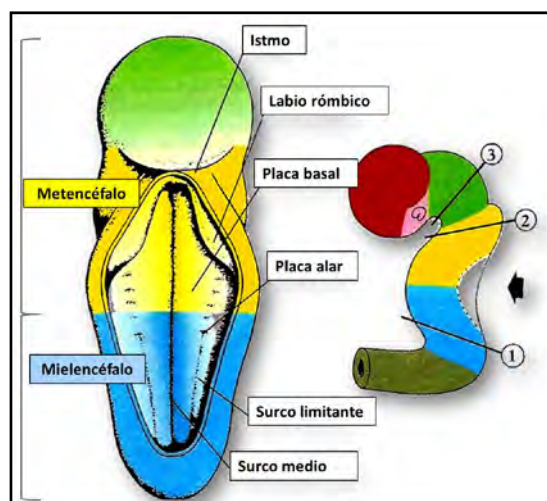
**B. Miencéfalo:** *bulbo* → *médula espinal*.

En su interior se forman: *ventrículos laterales, tercer ventrículo, acueducto de Silvio y cuarto ventrículo*. El tubo neural sufre una incurvación ventral y se marca la *acodadura cefálica* en la zona del mesencéfalo, y una *acodadura cervical*, ubicada entre rombencéfalo y médula espinal, insinuándose una *acodadura pontina* (Fig. 31.14).



**Fig. 31.14** Estadío de cinco vesículas y tres acodaduras. (Embriología Humana. Texto y Atlas, Gómez Dumm CLA y col.).

Se muestra una vista dorsal del **rombencéfalo** de un embrión al final de quinta semana, donde se ha eliminado el delgado techo de este sector (placa del techo) (Fig. 31.15).



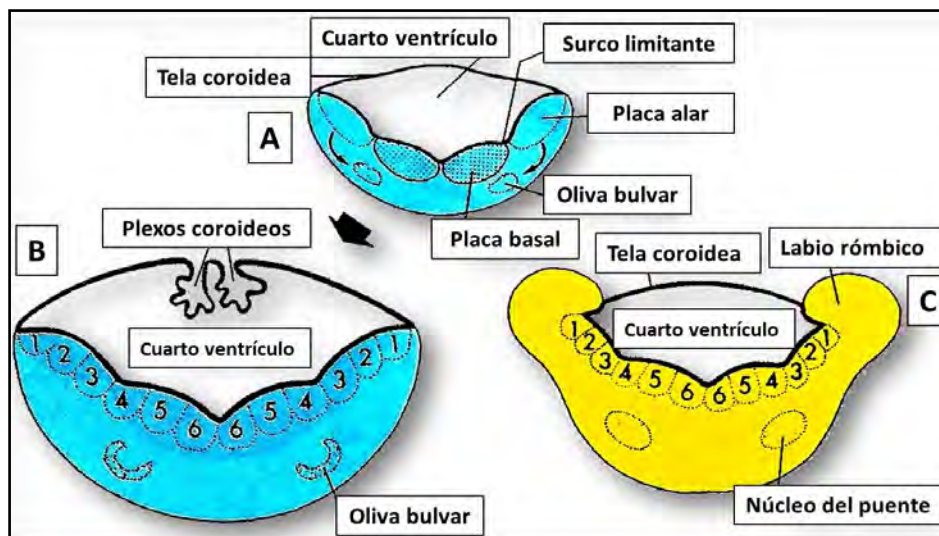
**Fig. 31.15** Vista dorsal del rombencéfalo (Embriología Humana. Gómez Dumm CLA y col.).

El **metencéfalo** y el **mielencéfalo**, originan una amplia cavidad en forma de rombo: el *cuarto ventrículo*. En el piso de esta cavidad se observan las *placas basales*, las *placas alares*, los *surcos limitantes* y un *surco medio ventral*. Lateralmente aparece una serie de pequeñas elevaciones o *neurómeras*, que luego se borran. A nivel del *metencéfalo* se notan dos bordes o *labios rómbicos*, que marcan el origen del *cerebelo*.

La **figura 31.16 A** representa un corte transversal del **mielencéfalo**, futuro *bulbo raquídeo*, durante la semana 5. Desde la médula, se continúan en el mielencéfalo las *placas alares*, las *basales* y los *surcos limitantes*. Las *olivas bulbares* se forman a partir de las *placas alares*. El conducto del epéndimo se ensancha en el bulbo, formando el *cuarto ventrículo*. El techo de esta cavidad se denomina *tela coroidea* y está constituido por la *placa del techo*, que a este nivel es muy amplia y delgada, y está tapizada por la *píamadre*.

En una etapa más avanzada (**fig. 31.16 B**), la *tela coroidea* prolifera y penetra en el cuarto ventrículo para formar los *plexos coroideos* de esa región. Las *placas alares* (sensitivas) originan los núcleos de las *fibras nerviosas aferentes*: el núcleo más externo (1) es el somático (pares craneales V y VIII). Le sigue el visceral especial (2), vinculado al VII par. Luego el núcleo visceral general (3), correspondiente al X par craneal. Las *placas basales* (motoras) originan los núcleos de los nervios eferentes: el más externo (4) es el visceral general (pares IX y X). Le sigue el núcleo visceral especial (5) (pares IX, X y XI). Por último, el núcleo somático (6), en relación con el par XII.

El **metencéfalo** es el origen de la *protuberancia* y del *cerebelo*. Durante la semana 5, se observa el *cuarto ventrículo*, la *tela coroidea*, y los *labios rómbicos*. Las *placas alares* forman los núcleos de las *fibras aferentes* (1, 2, 3) de manera semejante a lo que ocurre en el mielencéfalo. Las *placas basales* originan los núcleos de los nervios eferentes: el visceral general, par VII (4), el visceral especial, pares V y VII (5) y el somático, pares III, IV y VI (6). Las *placas alares* originan los núcleos del puente (**fig. 31.16 C**).



**Fig. 31.16 ABC. Cortes transversales de mielencéfalo y metencéfalo. A. Mielencéfalo: quinta semana. B. Mielencéfalo: estadio más avanzado. C. Corte transversal del metencéfalo (ver números)** (Embriología Humana. Texto y Atlas, Gómez Dumm C. y col.).

El **romboencéfalo** en desarrollo se caracteriza por estar organizado en **rombómeras** que presentan un *patrón específico de expresión de genes* y una población restringida de células neuroepiteliales en división. Durante la neurogénesis, las células en división no se mezclan entre las rombómeras. Las interfases entre rombómeras adyacentes se vuelven especializadas, tanto en estructura como en la expresión de marcadores moleculares.

Los genes reguladores se expresan en *patrones regionales del cerebro anterior* en desarrollo. Se identificaron los campos de desarrollo en el esbozo cerebral, así como la deficiencia de sus propiedades moleculares e histogenéticas. Se han utilizado dos modelos para interpretar el proceso de regionalización de *placa y tubo neural*:

1) **Modelo topográfico o “en columnas”**: según regiones cerebrales en las que se localizan surcos del diencefalo: cuatro zonas longitudinales o *columnas de Herrick*.

2) **Modelo topológico segmentario o “modelo prosomérico”**: construido sobre la evidencia de una serie de divisiones transversales del tubo neural. Este modelo es más consistente con los recientes datos morfológicos, moleculares y experimentales.

El *modelo prosomérico* propone que el cerebro anterior embrionario se subdivide en un patrón de cuadrícula donde los *patrones moleculares longitudinales: columnas* y *transversales: segmentos*, se intercalan para definir los campos de desarrollo. El número de zonas longitudinales y segmentos transversales, y sus subdivisiones principales, son constantes en todos los cerebros de vertebrados. Se expresan señales morfogenéticas con patrones espacio-temporales precisos, que regulan la especificación molecular y el destino diferenciado de estos progenitores. Esto se conoce como *patrón dorso-ventral (DV)*, que da lugar a las *zonas longitudinales o columnas*. Este patrón básico común repetido es lo que se entiende como *distribución metamérica*.

Los límites transversales subdividen el *tubo neural* en una serie de segmentos ántero-posteriores o *neurómeros*. La expresión genética diferencial se regula por señales morfogenéticas independientes.

En el **prosencefalo** se muestran seis *prosómeros (P1-P6)*; en el **mesencefalo** se formarán dos *mesómeros (M1 y M2)* y en el **rombencefalo**, los segmentos se denominan *rombómeros (R1 a R11, contando el istmo [I] como R0, aquí se muestran hasta r8)* (Fig. 31.17).

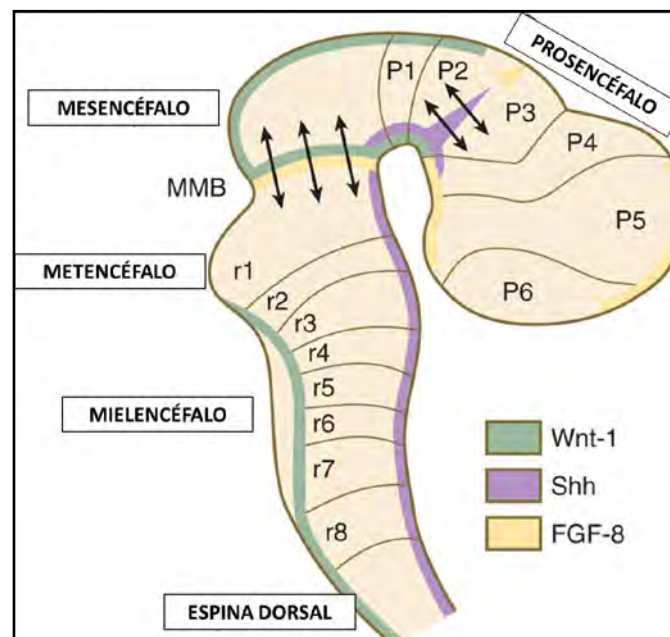


Fig. 31.17 Neurómeros: prosómeros, mesómeros y rombómeros: modelo prosomérico. (Carlson BM).

En un corte transversal del *mesencefalo* durante la quinta semana (Fig. 31.18 A), se observa que la cavidad se estrecha para constituir el *acueducto de Silvio*, que comunica el cuarto ventrículo con el ventrículo medio. Las placas alares originan los esbozos de los *tubérculos cuadrigéminos*, mientras que las placas basales forman probablemente la *sustancia nigra*. La capa marginal da origen a los *pedúnculos cerebrales*.

En un feto de alrededor de 4 meses (Fig. 31.18 B), los *tubérculos cuadrigéminos* y los *pedúnculos cerebrales* están bien desarrollados. Las placas basales originan núcleos de fibras nerviosas eferentes, viscerales en su porción dorsal (1) en relación con el II par craneal, y somáticas (2) en su porción ventral, en conexión con los pares III y IV. El origen del *núcleo rojo* no es bien conocido.

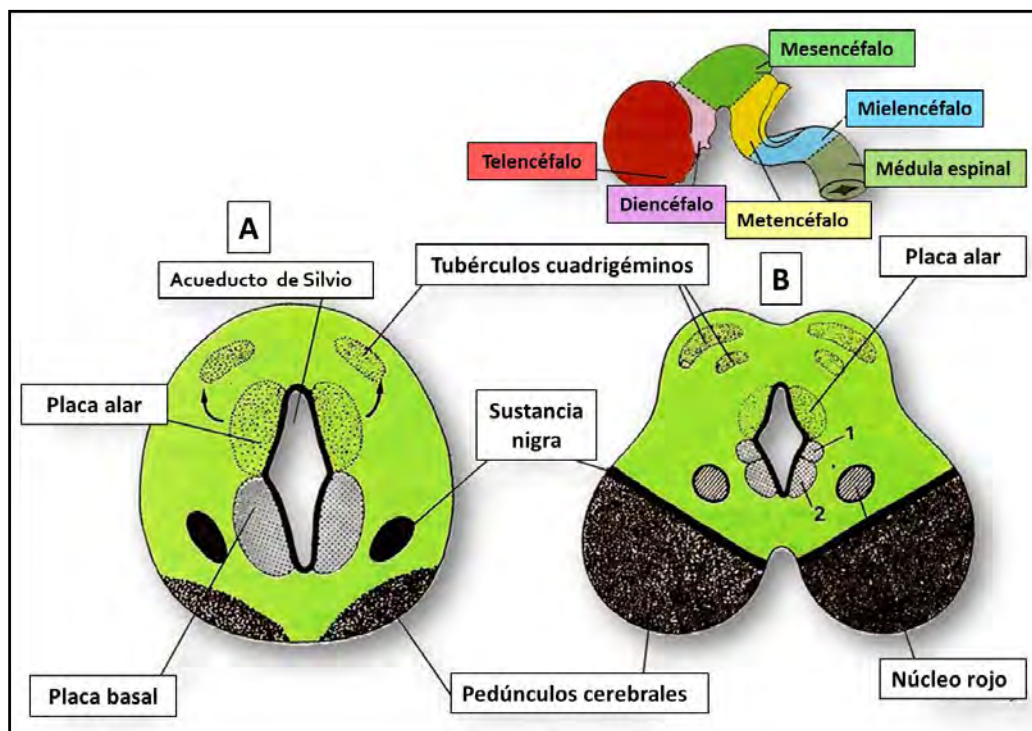


Fig. 31.18 A-B. Cortes transversales del mesencéfalo: A. Semana 5. B. Feto de 4 meses. (Embriología Humana. Texto y Atlas, Gómez Dumm CLA y col.).

En la semana 6 se acentúa la *curvatura pontina* y aparece el *labio rómbico* que representa el esbozo del *cerebelo*. En la pared del ventrículo medio se origina el tálamo. Por arriba y por debajo de esta formación se ubican el *epitálamo* y el *hipotálamo* que origina el *infundíbulo*, el *tallo infundibular* y la *pars neural* de la *hipófisis*. El piso del diencefalo forma el *quiasma óptico* y el techo del diencefalo origina la *glándula pineal*. El tercer ventrículo comunica con cada una de las vesículas telencefálicas por medio de los *agujeros de Monro*. En la zona ventral se forma el *bulbo olfatorio*.

En la semana 8 el *cuarto ventrículo* se ha aplanado. A nivel lateral y ventral se puede observar el origen de los pares craneales.

En el *mielencéfalo* se visualizan el nervio glossofaríngeo (IX), el neumogástrico (X) y el espinal (XI). Ventralmente, el hipogloso (XII). En el metencéfalo, el trigémino (V) y el motor ocular externo (VI). Lateralmente, el facial (VII) y el auditivo (VIII). El mesencéfalo crece hacia atrás. Las vesículas telencefálicas constituyen los *hemisferios cerebrales*.

Durante la semana 10, el *metencéfalo* desarrolla la *protuberancia* en su parte ventral y el *cerebelo* en su parte dorsal. El mesencéfalo crece menos. Por arriba del mismo se desarrolla la *epífisis*.

En la pared del diencefalo se originan el tálamo, el epitálamo y el hipotálamo. Los *ventrículos laterales* se han excavado en los hemisferios cerebrales. La *lámina terminalis* forma los esbozos del *cuerpo calloso* y ventralmente, se forma el *bulbo olfatorio*, el *quiasma óptico* y la *neurohipófisis*.

En el curso de la semana 13 los neuroblastos del manto atraviesan la zona marginal y forman la *capa granulosa externa* que prolifera y origina las diferentes neuronas de la *corteza cerebelosa*. El manto desarrolla los *núcleos cerebelosos internos*. Las placas alares del mesencéfalo formaron los esbozos de los *tubérculos cuadrigéminos superiores e inferiores* (Fig. 31.19).

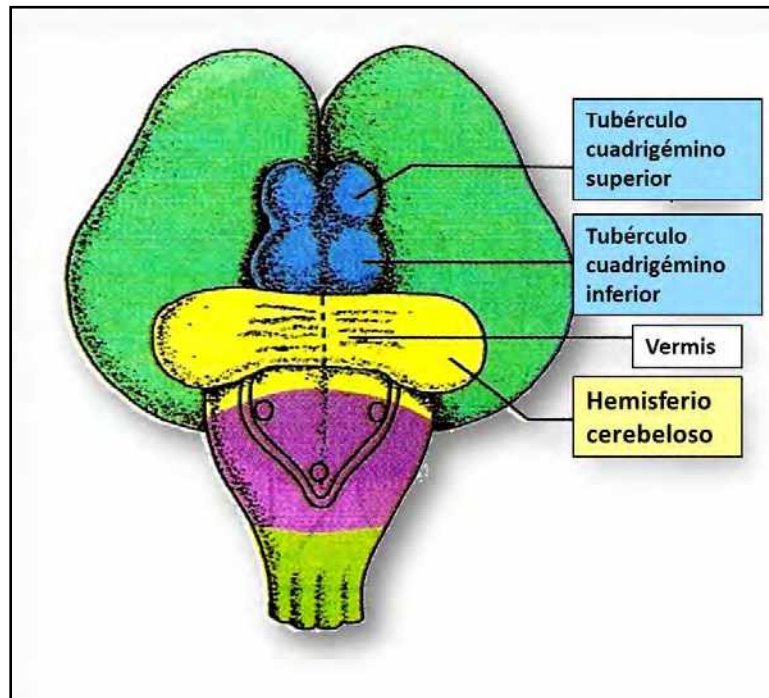


Fig. 31.19 Formación del cerebelo (semana 13, vista dorsal).  
(Embriología Humana. Texto y Atlas, Gómez Dumm CLA y col.).

En la **figura 31.20 A-B** se ven cortes transversales del cerebelo con *labios rómbicos*, *cuarto ventrículo*, *corteza cerebelosa*, *hemisferios cerebelosos* y *núcleos dentados*.

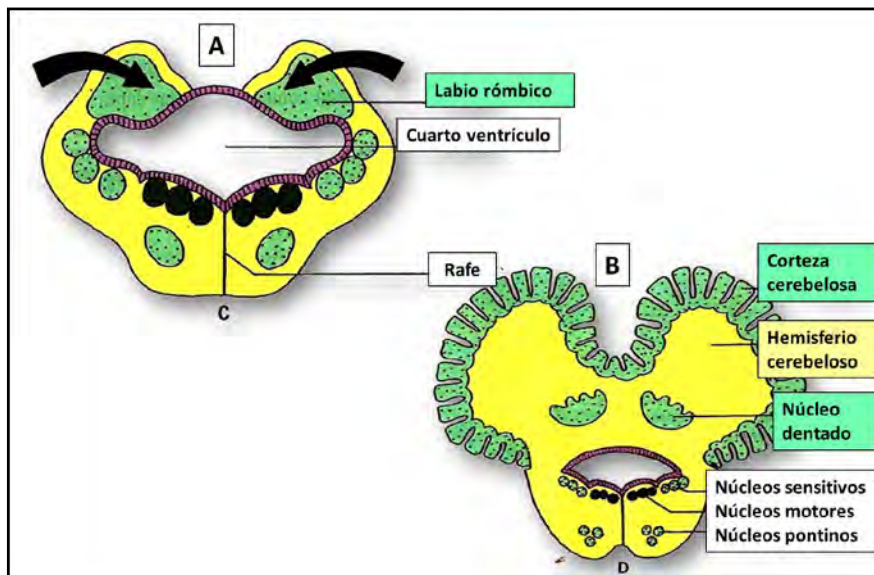


Fig. 31.20 A-B. Cortes del cerebelo (web).

En la **figura 31.21 ABC** se observa el **telencéfalo**:

**A.** *Ventrículos laterales y medio.*

**B.** *Cuernos anterior, posterior e inferior.*

**C.** *Vista superior del telencéfalo (feto de 3 meses):*

El *hemisferio cerebral izquierdo* está seccionado y permite reconocer: *hipocampo*, *cuerpo estriado* y *plexo coroideo*

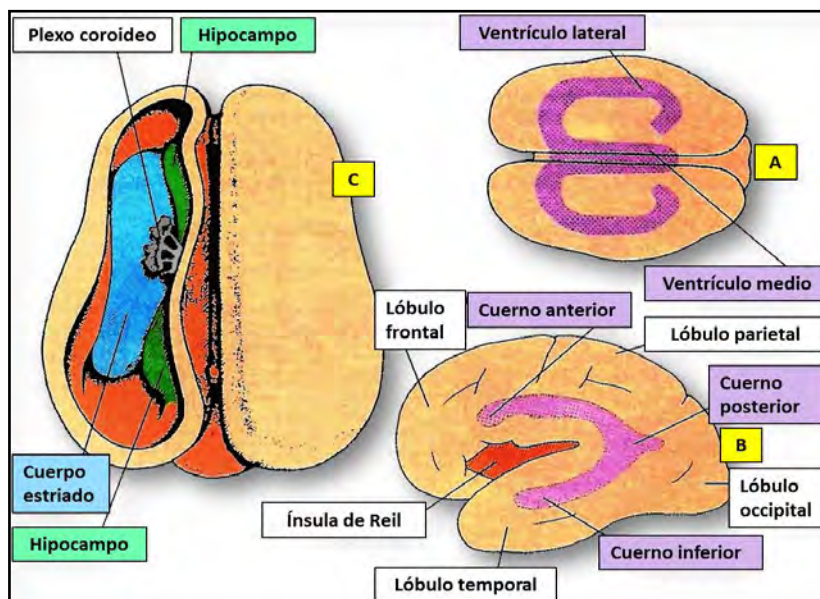


Fig. 31.21 ABC. Telencéfalo (Embriología Humana. Texto y Atlas, Gómez Dumm CLA y col.).

En el *hemisferio cerebral derecho* se señalan (Fig. 31.22):

- 1: quiasma óptico.
- 2: comisura anterior.
- 3: comisura del hipocampo.
- 4: cuerpo caloso.
- 5: comisura interhabenular.
- 6: comisura posterior.
7. Neurohipófisis, bulbo olfatorio, septum lucidum, plexo coroideo, epífis.
8. Mesencéfalo: tubérculos cuadrigéminos y acueducto de Silvio.
9. Protuberancia y cerebelo: corteza, médula y núcleos centrales.
10. Cuarto ventrículo con plexo coroideo.
11. Bulbo raquídeo.

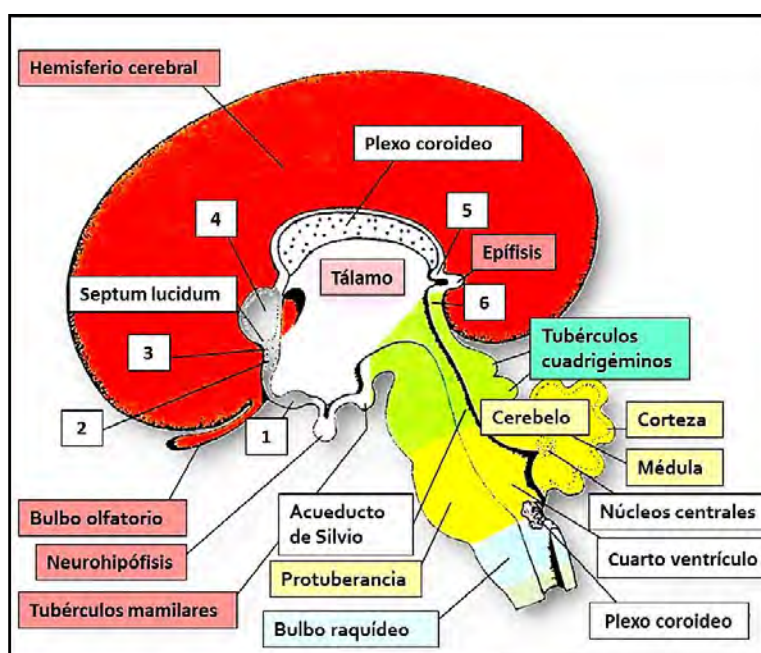
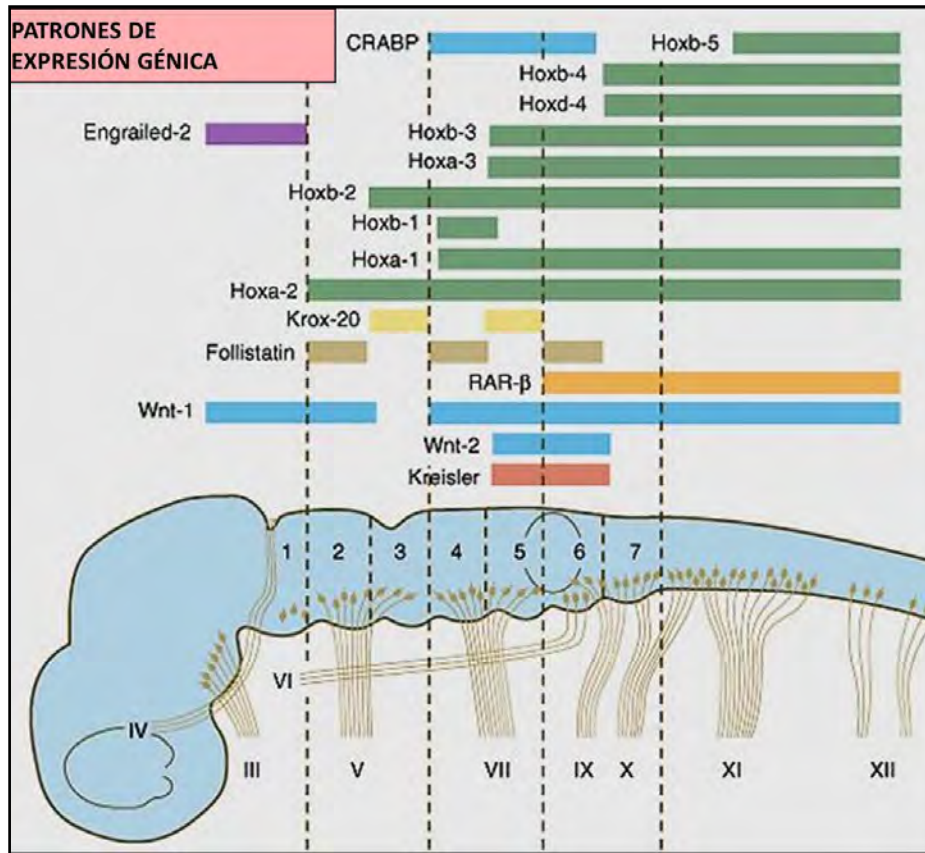


Fig. 31.22 Encéfalo (feto de 4 meses) (Embriología Humana. Gómez Dumm CLA y col.)

Los patrones de expresión génica **Hox** y otros se muestran en la **figura 31.23**.



**Fig. 31.23 Patrones de expresión génica** (Noden DM, modificado por Carlson).  
CRABP: proteína citoplasmática ligadora de ácido retinoico; RAR: receptor de ácido retinoico.

El modelo prosomérico ha dado a conocer el significado morfológico de numerosos patrones de expresión génica en el cerebro anterior. Estos patrones regulan la generación de dominios de progenitores con propiedades histogénicas diferentes, que son la base de la diversidad neuronal y estructural del cerebro adulto.

**Ventralización:** nuestro conocimiento de los procesos ventralizantes está basado en los resultados obtenidos del estudio de la regionalización DV de la *médula espinal*, que se deriva de la parte caudal de la placa neural. Moléculas señalizadoras producidas por los tejidos subyacentes no neurales (mesodermo axial) especifican la identidad ventral de las diversas áreas neurales supradadyacentes. Esta señalización ventral está representada por la expresión del gen *Sonic hedgehog* (**Shh**) que se expresa en la *notocorda* y codifica para una proteína secretable que sigue un gradiente de difusión y actúa como morfógeno del tubo neural ventral. La proteína **Shh**, secretada por la notocorda, induce su propia expresión en la línea media de la placa neural que se convertirá en la *placa del piso*. La activación de la señal mediada por **Shh** confiere a esta región una identidad de placa del piso y la capacidad de funcionar como una fuente secundaria de un morfógeno ventralizante. En el polo rostral de la placa y tubo neural, la notocorda termina ejerciendo una actividad ventralizante de forma radial, y junto con la actividad del mesodermo precordial (placa precordial), van a influenciar el especial desarrollo del *diencéfalo basal* y el *hipotálamo* (placa basal del prosencéfalo secundario).

**Dorsalización:** se especifica en los *territorios alares*. Se ha demostrado que sus moléculas señalizadoras son **BMP-4**, **BMP-7** o **Wnt**. Estas señales son producidas por el ectodermo perineural primero, y más tarde por la placa del techo. **BMPs** y **Wnts** difunden por las regiones dorsales del tubo neural y junto con las señales ventralizantes, establecen un código donde la combinación molecular implica información

posicional a lo largo del eje DV en el tubo neural. El **FGF-8** es necesario para el normal desarrollo de la *placa alar diencefálica y telencefálica*, con interacción local de los genes **Wnt-1** y **Wnt-3a**.

El resultado de este *proceso de regionalización DV*, que afecta a todo el tubo neural, es la especificación de las cuatro zonas básicas longitudinales de la pared neuroepitelial: **las placas del piso, basal, alar y del techo**. Estos cuatro territorios van a generar todas las estructuras neurales presentes en el eje transversal del cerebro:

La **placa del piso** formará una *glía radial* especial que se mantiene durante mucho tiempo, incluso después del desarrollo. Produce, además de **Shh**, moléculas guía (**netrinas**) atrayentes para los *axones comisurales ventrales*. La placa del piso del *rombencéfalo* produce las neuronas de los *núcleos del rafe* y en el *mesencéfalo* las de la *sustancia nigra* y el *área tegmental ventral*.

La **placa basal** va a originar las regiones eferentes para realizar la actividad del SNC sobre los otros órganos del cuerpo como son: *neuronas motoras e interneuronas*, que regulan la actividad motriz, la *integración sensitivo-motora* y las *neuronas eferentes del sistema nervioso autónomo*, así como el *control de las secreciones glandulares*.

La **placa alar** es donde se desarrollan los *centros de procesamiento sensorial* y las funciones neurales de *análisis e integración más avanzadas*. Su desarrollo es paralelo al aumento de complejidad estructural y funcional de los cerebros. La placa alar del prosencéfalo secundario es el *telencéfalo*, donde el desarrollo de la *corteza cerebral* es el proceso de mayor variabilidad evolutiva del cerebro de vertebrados. En paralelo al desarrollo de la placa alar del *diencefalo (tálamo)*, marca las mayores diferencias en las funciones cerebrales, con la aparición de las *funciones mentales*.

La **placa del techo** va a desarrollar las *comisuras dorsales: cuerpo calloso, comisura del hipocampo, comisuras anterior y posterior*. También derivan de la misma los *plexos coroideos* y la *glándula pineal*.

Mecanismos moleculares que controlan la regionalización antero-posterior (AP)

La regionalización en el eje AP es el proceso que conduce a la generación de los distintos *territorios transversales del tubo neural*. Hay evidencias de que en la *placa neural* ya van apareciendo patrones moleculares diferenciales a lo largo del eje AP durante la gastrulación. Señales moleculares verticales propagadas desde tejidos subyacentes (mesodermo y endodermo) y señales planares actuando desde el organizador primario (nódulo) así como desde el ectodermo, van a contribuir a la especificación AP del *tubo neural*.

*Dos tipos de señales moleculares actúan sobre la placa neural:*

- La primera señal induce diferenciación hacia el *cerebro anterior* y el *mesencéfalo*. La molécula señal es la proteína de **Cerberus** que regula la expresión de los factores de transcripción: **Lim1 (LHX-1)** y **Otx-2**, que son moléculas clave para el desarrollo del organizador endomesodérmico anterior. Alteraciones de la función de cualquiera de estos genes producen embriones que carecen de cerebro anterior y mesencéfalo en los modelos animales, y alteraciones oculares y del telencéfalo en humanos.

- Más tarde, señales secundarias ejercen influencia sobre la placa neural, lo que permite la inducción del *rombencéfalo* y la *médula espinal*. Las moléculas candidatas para esta actividad incluyen el ácido retinoico, **FGF-2** y **Wnt** que regulan la expresión de los genes de la familia **Hox**. En los mamíferos, esta familia de genes está compuesta por 39 genes relacionados con la codificación de factores de transcripción, organizados en cuatro grupos homólogos. La combinación de las expresiones de los genes **Hox** va segmentando el neuroepitelio de estas regiones en *rombómeros* y *mielómeros*.

¿Cómo se construye la complejidad del cerebro?

Como hemos visto, la regionalización de la placa neural anterior es el resultado de la superposición de múltiples patrones témporo-espaciales de expresión de genes del desarrollo, que regulan los principales procesos del desarrollo neural: *proliferación, migración y diferenciación celular*. La combinación de los patrones en los ejes DV y AP genera la *red de primordios de las áreas cerebrales*. Los campos regularán sus programas de proliferación y diferenciación en función de la información posicional, codificada en forma de expresión de un grupo específico de genes para cada campo. El mapa resultante será una representación cartesiana de los esbozos de los territorios cerebrales, en las dos dimensiones topológicas principales. En el interior de los esbozos cada célula progenitora adopta *programas de desarrollo específicos*



según su identidad molecular. Sobre este mapa cartesiano de información posicional, la identidad neuronal o glial es adquirida por las células neurales, que sufren una restricción progresiva de su potencial histogénético, bajo el control de su programa genético y la influencia de las señales ambientales de origen local, que tienen carácter morfogénético y se producen en los denominados organizadores secundarios. Estas regiones expresan genes que codifican moléculas señalizadoras, que difunden dentro del campo de desarrollo, estableciendo las identidades regionales y la polaridad de las células neuroepiteliales. Los *gradientes de difusión* para las señales morfogénéticas se interpretan en términos de regulación diferencial de la transcripción genómica de las células dentro del campo sobre el que actúan, regulando las identidades neuronales a lo largo de los ejes AP y DV.

Tres regiones de la *placa* y el *tubo neural* se han identificado como *organizadores secundarios*: *el polo neural anterior* (ANR; a nivel de los bordes del neuroporo anterior en el techo del prosencéfalo secundario), *la zona limitante intratálámica* (ZLI; en el diencefalo entre tálamo y pretálamo) y *el organizador del istmo* (ISO; entre las vesículas mesencefálica y rombencefálica). Son bien conocidos los procesos moleculares y celulares que subyacen a la actividad del ISO, controlando el desarrollo del *mesencéfalo* por delante y del *cerebelo* por detrás. La señal morfogénética del ANR y el ISO es el **FGF-8**. El gradiente de difusión de **FGF-8** en el neuroepitelio actúa sobre receptores específicos y regula el desarrollo de las regiones anteriores de *corteza cerebral, mesencéfalo y cerebelo*. La molécula señalizadora de la ZLI es el **Shh**, cuya actividad tiene también distribución en gradiente para modular la expresión local de marcadores regionales en el *tálamo*.

Cuando se interrumpe la producción de neuronas, los factores estimulan la aparición de *células progenitoras gliales* a partir del neuroepitelio ventral que conduce al origen de *oligodendrocitos*. El cruce y posición de los axones es controlado por el sistema **Slit-Robo**. Cuando un axón cruza la línea media, los receptores **Robo** se retiran y dejan de ser repelidos por las proteínas **Slit**.

**Desarrollo de la médula espinal:** la *sustancia gris* constituye la *zona del manto* que se dispone en forma de columnas dorsales: *placas alares* y ventrales: *placas basales*. En la línea media, el tubo neural presenta paredes delgadas y a nivel dorsal forma la *placa del techo* y a nivel ventral la *placa del piso*. Luz del tubo: tapizada por el *neuroepitelio ependimario*. Muestra los *surcos limitantes* entre las placas alares y basales. La *sustancia blanca* medular está representada por una *capa marginal* periférica (Fig. 31.24).

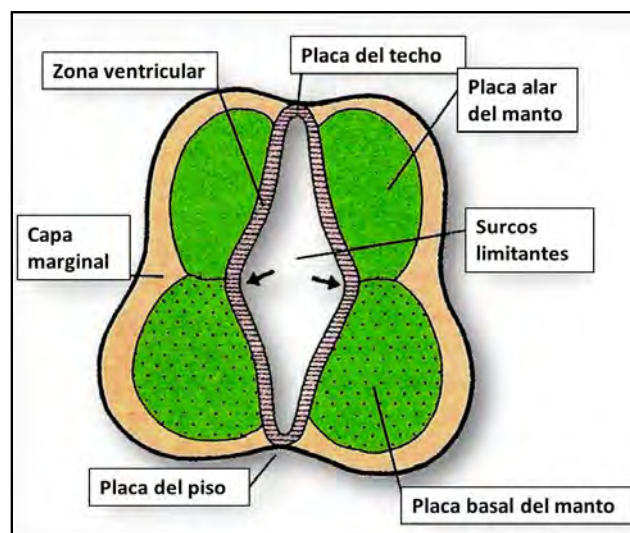


Fig. 31.24 Corte transversal de la médula espinal en desarrollo (corte transversal). (Embriología Humana. Texto y Atlas, Gómez Dumm CLA y col.)

El *neuroepitelio* origina los *neuroblastos*, cuyos cuerpos celulares constituyen la *capa del manto*. Las fibras nerviosas que emiten los neuroblastos se mielinizan y forman la *capa marginal*. Una cubierta de

*mesénquima* envuelve el exterior del tubo neural, mientras que el canal central muestra la *zona ventricular*, futuro origen del *epitelio gliopendimario*. La mielinización de los axones del SNC, a cargo de los *oligodendrocitos* (cuarto mes del desarrollo), se completa entre el segundo y tercer año luego del nacimiento. En la *placa basal* (semana 6), los *neuroblastos* forman células multipolares que representan *neuronas motoras primitivas* cuyos axones que atraviesan la *capa marginal* y comienzan a formar la *raíz anterior del nervio raquídeo*. Las *neuronas de asociación (interneuronas)* se desarrollan en la *placa alar*. Las *neuronas sensitivas bipolares* derivan de las *crestas neurales* y forman los *ganglios raquídeos* (Fig. 31.25).

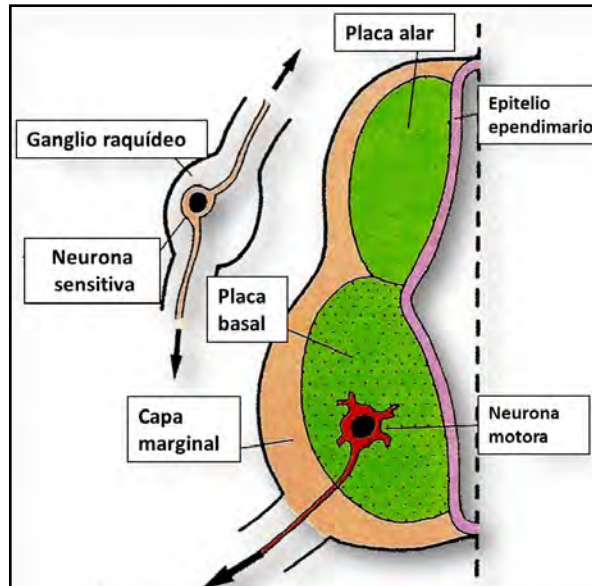


Fig. 31.25 Desarrollo de la médula espinal (6 semanas).  
(Embriología Humana. Gómez Dumm CL y col.).

La **Figura 31.26** representa un estadio más avanzado, donde las *placas basales* forman las *astas anteriores motoras*, mientras que las *placas alares* corresponden a las *astas posteriores sensitivas*.

Se forman las *raíces anteriores y posteriores del nervio raquídeo*.

La neurona sensitiva es unipolar, y hace conexión con el asta posterior por medio de su dendrita, mientras ambos axones contribuyen para formar el *nervio raquídeo*.

Se ve el *gliopitelio* que cubre el *conducto endimario*, el *surco anterior* y el *tabique posterior*.

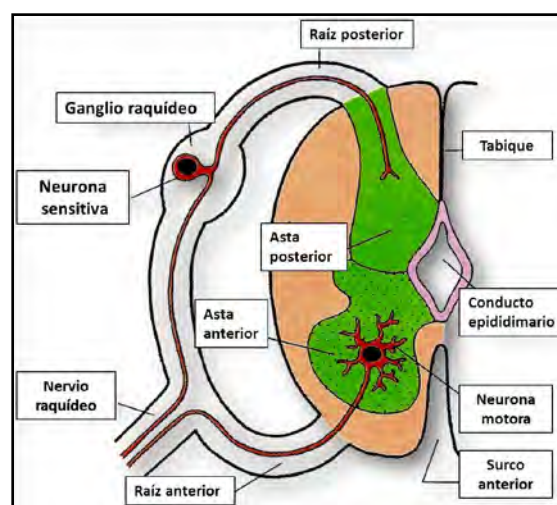


Fig. 31.26 Estadio más avanzado del desarrollo de la médula espinal.  
(Embriología Humana. Texto y Atlas, Gómez Dumm CLA y col.).

En la región cervical de la *médula espinal*, las *interneuronas V1 y V2*, así como las *neuronas motoras somáticas*, derivan de las células progenitoras que expresan **Pa-6**; mientras que las *neuronas motoras viscerales* derivan de las células progenitoras que expresan **Nkx-2.2**. Estas dos clases de neuronas motoras expresan distintos tipos de proteínas LIM-homeodominio (**LIM-HD**).

Los axones longitudinales que proyectan desde el cerebro hacia la médula espinal en desarrollo se concentran formando dos tractos:

**A. Fascículo longitudinal medio** que corre a lo largo de la línea media ventral del tubo neural, a ambos lados de la placa del piso.

**B. Tracto lateral vestibulo-espinal** que corre de forma *dorsolateral*. El tracto longitudinal contiene axones de diversos grupos neuronales: axones retículo-espinales, vestibulo-espinales y rafe-espinales. Las neuronas retículo-espinales son las primeras neuronas que se diferencian en el romboencéfalo y las primeras que alcanzan la médula espinal durante el desarrollo embrionario.

**Glándula hipófis (pituitaria):** proviene de dos esbozos ectodérmicos (**Fig. 31.27**):

**A) Epiblastico:** *evaginación ectodérmica* en el techo del estomodeo (semana 3) que origina un divertículo aplanado denominado **bolsa de Rathke**. El esbozo se extiende en profundidad, se pediculiza y forma un canal hipofisario abierto en la cavidad bucal primitiva (semanas 6 a 8).

**B) Neuroblástico:** en forma simultánea, se desarrolla un divertículo en el *neuroectodermo* del diencéfalo que se extiende hacia la bolsa de Rathke y se denomina **infundíbulo**. El hueso esfenoides forma una cavidad que aloja el primordio hipofisario.

La pared de la bolsa de Rathke origina adenohipófis: **pars distalis**, **pars tuberalis** y **pars intermedia** de la glándula, cuyo conjunto comprende la **adenohipófis**.

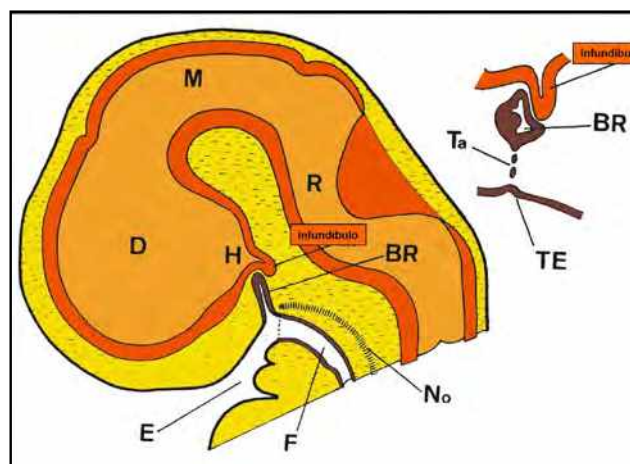
El esbozo neuroblástico conserva su relación con la vesícula diencefálica. La extremidad distal se elonga y toma contacto con las áreas laterales de la hoja anterior de la bolsa de Rathke. Desde los núcleos hipotalámicos **supraóptico** y **paraventricular** se desarrollan fibras nerviosas que terminan en la **pars nervosa** y constituyen el **haz hipotálamo-hipofisario**.

### 1. Adenohipófis:

- a) Lóbulo anterior o *pars distalis* (PD).
- b) Lóbulo intermedio o *pars intermedia* (PI).
- c) Lóbulo infundibular-tuberal o *pars tuberalis* (PT).

### 2. Neurohipófis

- d) Eminencia media (EM).
- e) Tallo infundibular (TI).
- f) Lóbulo posterior o *pars neural* (PN).



**Fig. 31.27 Desarrollo de la hipófis. Esbozos epiblastico y neuroblástico.** Infundíbulo y bolsa de Rathke (BR). H: hipotálamo; D: diencéfalo; M: mesencéfalo; R: rombencéfalo; No: notocorda; E: estomodeo; F: faringe; TE: techo del estomodeo; Ta: tallo infundibular. (Atlas de Embriología Humana, Gómez Dumm CLA, 1978, modificado).

### Desarrollo molecular de la hipófisis:

El desarrollo normal del eje hipotálamo-hipofisario depende de una cascada genética de *factores de transcripción* y de *moléculas de señalización* que regulan la diferenciación tisular y el balance entre proliferación-apoptosis. Dichos factores son fundamentales para la *proliferación, diferenciación y morfogénesis* témporo-espacial de la glándula pituitaria.

La embriogénesis hipofisaria implica **señales extrínsecas** proveedoras de *morfógenos* que crean un microambiente para la aparición de las *células progenitoras o madres*. Estas señales inductoras son mediadas a través de una familia de moléculas tales como el factor de crecimiento transformante beta (**TGF β**), factores de crecimiento epidérmico (**EGFs**), **Wnts, hedgehogs**, factores de crecimiento fibroblástico (**FGFs**) y **retinoides**. Dichas señales extrínsecas actúan sobre **programas intrínsecos** autónomos que inducen *patrones de expresión* en una cascada de *factores de transcripción* y de *moléculas de señalización* para cada tipo celular, creando una **genealogía hipofisaria**.

Las alteraciones moleculares determinan las reconocidas deficiencias hormonales que pueden ser aisladas o combinadas. Se requieren al menos 3 cajas homeóticas (**Lhx-3, Lhx-4 y Tif-1**) durante la embriogénesis. Las mutaciones revelaron 2 cajas más: **Pit-1 y Prop-1** que resultaron críticas para la especialización y proliferación de las poblaciones adenohipofisarias. El **cuadro 31.2** presenta *expresión de genes* en el lóbulo anterior.

**Cuadro 31.2** Expresión de genes en el lóbulo anterior hipofisario

Genes	Bolsa de Rathke	ACTH	GH	PRL	TSH	LH/FSH
Drd2				X		
Egr1			X	X	X	X
Ftzh1						X
Gata2					X	X
Hesx1	X					
Isl-1	X					
Lbd1,3				X	X	
Lhx2.		X	X	X	X	X
Lhx3	X	X	X	X	X	X
Lhx4	X					
Msx1	X				X	
Nhlh2	X					
Nkx3.1	X					
Otx1						X
Pax6	X					
Pit1			X	X	X	
Pitx1	X	X	X	X	X	X
Pitx2	X	X	X	X	X	X
Prop1	X					
Six1	X					
Six3	X					
Tef				X		
Titf2	X					
Zfp15			X			

**X:** alta expresión, **X:** baja expresión (Burrows y col.).

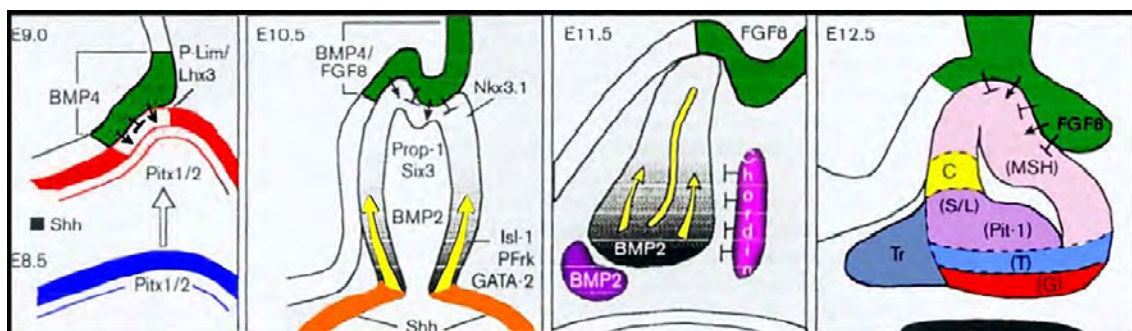
En el comienzo de la organogénesis se produce un engrosamiento del ectodermo del estomodeo que se invagina para formar la *bolsa de Rathke* epitelial, acompañándose de numerosos gradientes de señales. Se libera Sonic hedgehog homologous (**Shh**), **Pitx-1** y **Pitx-2** en el ectodermo oral. Luego se expresa la proteína morfogenética ósea 4 (**BMP4**) en el diencéfalo ventral y se detecta la liberación del factor de crecimiento fibroblástico 8 (**FGF8**) que establece la expresión de factores de transcripción, incluyendo **Lhx-3** y **Nkx-3.1**.

En esta fase inicial, el **Shh** está excluido de la bolsa de Rathke, creándose un compartimiento molecular entre el ectodermo oral y el ectodermo de la bolsa. La **BMP-2** antagoniza a la ubicada en el mesénquima caudal, manteniendo un gradiente V/D, en el que se expresan factores de transcripción tales como **GATA-2**, **Isl-1** y **P-Frk**.

En la fase final, se requiere la pérdida temporal de la **BMP-2** para permitir la diferenciación final de las diferentes líneas celulares que se hallan determinadas en el campo de expresión de **Pit-1**. Los factores de transcripción **LHx-3**, **Prop-1** y **Nkx-3.1** se hallan en un gradiente D/V, mientras que **Six-1**, **Brn-4** y **P-Frk** se detectan en un gradiente V/D.

Los seis tipos celulares secretorios adenohipofisarios están espacial y temporalmente determinados durante la embriogénesis. La diferenciación de las líneas celulares pituitarias permite observar.

1. **Corticotropas** (C) y **melanotropas** (MSH) que crecen dorsalmente.
2. **Somatotropas** (S) y **lactotropas** (L) lo hacen en el campo intermedio.
3. **Tirotropas** (T) y **gonadotropas** (G) proliferan en dirección ventral (Fig. 31.28).



**Fig. 31.28 Factores de transcripción y poblaciones hipofisarias.**  
(Cónsole GM, Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica, 2017).

Se han indicado diversas moléculas de señalización pituitaria: **BMP**, **FGF**, **Wnt**, **BMP-2**, **BMP-4**, **FGF-8**, **Sonic hedgehog** (**Shh**) y **cordina**.

Las diferentes líneas celulares pituitarias responden a múltiples gradientes de señalización.

Las *células madre pluripotenciales* se caracterizan por tener capacidad de autorenovación indefinida y falta de especialización. Dichas *células madre* se comprometen en una línea pituitaria a través de la expresión de **Lhx-3/P-LIM** que requieren los factores **FGF-8**, **BMP-4** y **Shh**.

**Pitx-2** es necesario para la expansión de estos precursores en la bolsa de Rathke.

El **Prop-1** es requerido para la proliferación y determinación de cuatro de los tipos celulares del área ventro-intermedia.

El **Pit-1** determina el destino de tres tipos celulares: *somatotropas*, *lactotropas* y *tirotropas*, mientras que el **GATA-2** diferencia las líneas *tirotropa* y *gonadotropa*, con ausencia o presencia de **Pit-1**, respectivamente (Fig. 31.29).

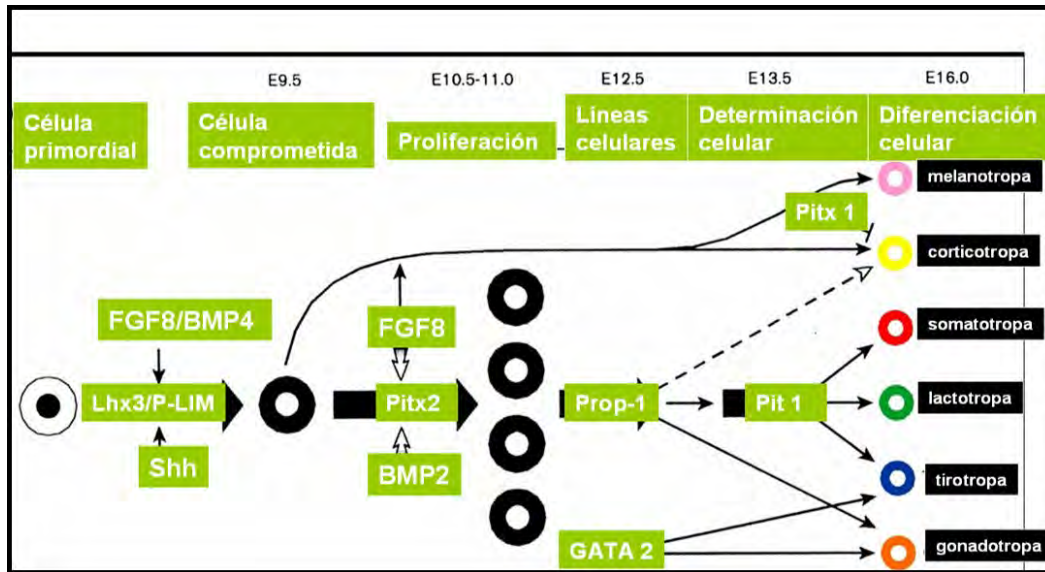


Fig. 31.29. Histoembriología molecular hipófisis (Dasen y Rosenfeld).

La organogénesis pituitaria sigue un protocolo espacial y temporal específico a partir de un *primordio ectodérmico*. La **Figura 31.30** señala algunos de los *factores de transcripción* y de las *moléculas señales*, marcando los días embrionarios y el nacimiento.

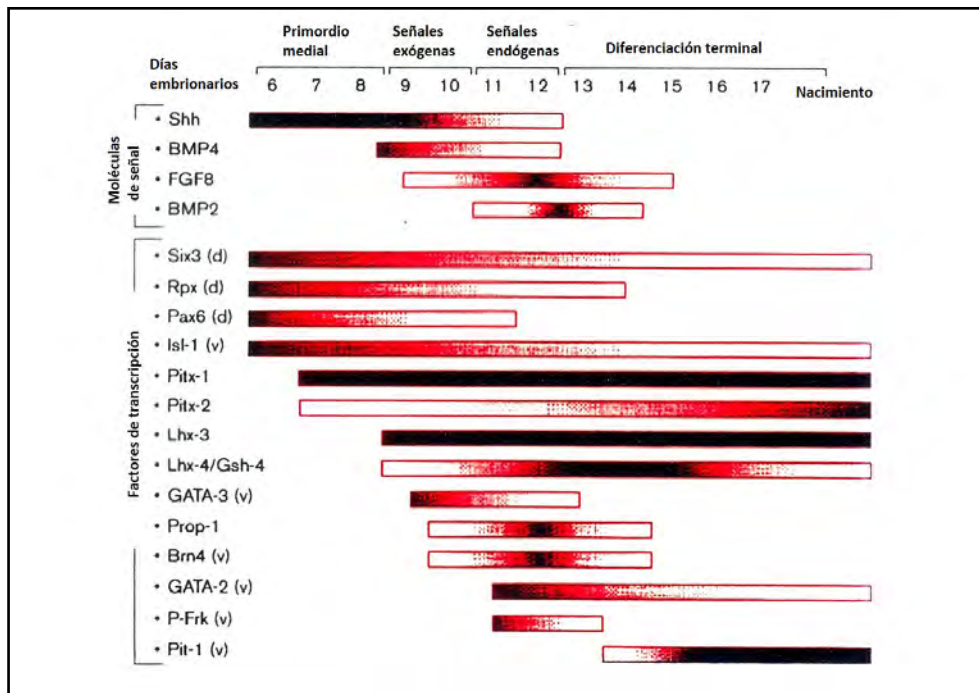


Fig. 31.30 Moléculas de señalización y factores de transcripción (Dasen y Rosenfeld).

En el proceso molecular se pueden señalar 3 fases: en la **fase 1** se observa la señal de la **BMP** en el diencéfalo ventral que expresa **BMP-4**, **Wnt5a** y **FGF-8**. En la **fase 2** se presenta un centro pituitario organizador ventral con señal **BMP2** y expresión de **Shh**. La señal **BMP-2** junto con **FGF-8** dorsal, crean gradientes de oposición generando factores de transcripción que determinan cada linaje celular pituitario, necesitándose **Wnt-4** para la expansión de los fenotipos ventrales. En la **fase 3** se requiere la pérdida temporal de la señal **BMP-2** para permitir la diferenciación terminal. Los diferentes tipos celu-

lares pituitarios siguen un gradiente V/D que conforman la organogénesis pituitaria. Dichos gradientes de señalización dan lugar a patrones de expresión de los factores de transcripción que siguen programas celulares autónomos con eventos de señalización de carácter transitorio.

**Factores intrínsecos de la bolsa de Rathke:** *Lhx-3, P-Lim, Rpx, Pax-6, Six-3, Isl-1, Wn-5a.*

**Factores del ectodermo oral:** *Pitx-1, Pitx-2, Rpx/Hesx-1.* Se expresan *Pitx1/Pitx2* porque son requeridos para la determinación celular y los eventos proliferativos.

**Moléculas de señalización:** *Shh, BMP-4, FGF-8, BMP-2.*

A continuación se detalla la localización y la función de los principales factores de transcripción:

**BMP-4:** es una molécula de señalización detectada en la fase inicial del desarrollo pituitario a nivel del neuroepitelio diencefálico ventral (infundíbulo) que induce la formación de la bolsa rudimentaria.

**Isl-1:** se expresa en la bolsa de Rathke y en el ectodermo oral. Produce la diferenciación temprana de la bolsa de Rathke.

**Nk-x2.1:** aparece en el diencéfalo y forma la bolsa definitiva.

**Shh:** es una molécula de señalización que se detecta entre el diencéfalo ventral y el ectodermo oral. Define límites entre bolsa de Rathke y ectodermo oral. Su expresión desaparece cuando nace la bolsa de Rathke. Se sugiere que el **Shh** con **FGF-8/10** regularía la expresión de **Plim** y **Lhx-3** en la formación inicial de la glándula pituitaria y ejerce un papel en la diferenciación de las líneas pituitarias ventrales induciendo la expresión de **BMP-2** en la bolsa de Rathke, luego regulada por **GATA-2**.

**FGF-8:** se localiza en el infundíbulo e induce la formación de la bolsa definitiva y de las células pituitarias precursoras. Las células progenitoras proliferan y se diferencian debido a restricciones espacio-temporales en el **FGF** y por señales neurales (infundíbulo) y mesenquimáticas (mesénquima yuxtapiuitaria ventral) mediadas por la **BMP**. El infundíbulo aporta **BMP-4** y **FGF-8** y el mesénquima entrega **BMP-2** y **BMP-7**. El **FGF** promueve la proliferación celular y el **BMP** controla la selección inicial de las tirotropas y las corticotropas.

**Wnt-4:** aparece en ectodermo oral y bolsa de Rathke y determina la expansión de las células pituitarias precursoras.

**Wnt-5:** se expresa en diencéfalo e induce la expresión de AGSO.

**Ptx-1** y **Pitx-2:** se forman en ectodermo oral y bolsa de Rathke. Los factores **Pitx** están involucrados en la activación del promotor de PRL y la identificación del **Pitx-2** sería la base para estudiar la expresión de PRL. El **Pitx-1** actúa mediando al **Pit-1** y al gen promotor de la proopiomelanocortina (**POMC**). Su alteración lleva a una menor expresión en la diferenciación de los marcadores de gonadotropas y tirotropas.

**Pitx-2:** es un regulador transcripcional que actúa en la diferenciación de los diferentes tipos celulares pituitarios.

**Lhx-3:** se detecta en bolsa de Rathke y contribuye a la formación de la bolsa definitiva. Existe una vía ontogénica **Lhx-3** independiente para la especificación inicial del linaje celular pituitario.

**Lhx-4:** se localiza en bolsa de Rathke y contribuye a formarla. Además, induce la presencia de las células pituitarias precursoras.

**BMP-2:** es una molécula de señalización expresada dentro de la bolsa de Rathke-mesénquima ventral que permite la diferenciación temprana de los tipos celulares pituitarios. El gradiente **BMP-2** (ventro-dorsal) se opone al gradiente (dorso-ventral) de **FGF-8** del diencéfalo ventral y de la **cordina**.

**Cordina:** es antagonista de la **BMP-2** que se halla en el mesénquima caudal.

**Prop-1:** se expresa en bolsa de Rathke y activa el **Pit-1**. El **Prop-1** es esencial para la producción de gonadotropías en mamíferos. Los ratones transgénicos con sobreexpresión de **Prop-1** en las células gonadotropas y tirotropas presentan un cuadro clínico de hipogonadismo hipogonadotrófico, con mayor riesgo para desarrollar adenomas hipofisarios. El **Prop-1** es un factor pituitario específico que coexiste con **Sox-2** e induce células **Pit-1**. Se expresa en las células madre **Sox-2** desde el período embrionario. El día E13.5 todas las células de la bolsa de Rathke expresan **Prop-1** que tendría un rol regulador en la organogénesis pituitaria y en la conversión al linaje de células **Pit-1**. Se estudió la proliferación en las células

progenitoras indicando la expresión de un nuevo marcador denominado **nestin**. Las **células nestin+** se hallaron en todas las etapas del desarrollo pituitario y transfirieron células de los sistemas **Prop-1** y **Pit-1**. Las mutaciones en **Prop-1** expresan la causa más común de deficiencia de las hormonas pituitarias en seres huma

**Pit-1**: aparece en bolsa de Rathke y permite la diferenciación de tres tipos celulares pituitarios: somatotropas, lactotropas y tiotropas. Originalmente, fue identificado como el factor controlador de la expresión de los genes de GH y PRL. La transcripción de PRL está controlada por una serie de estimuladores distales y proximales que contienen varios sitios de unión para el **Pit-1** en cooperación con el receptor nuclear de estrógenos. También se requiere unión con **Pit-1** para la expresión del promotor proximal del gen de GH en las somatotropas. El **microARN26b** modula la expresión del factor de transcripción **Pit-1**, inhibiendo el **Lef-1**. El linaje tirotrópo puede ser **Pit-1** independiente o dependiente.

**GATA-2**: la expresión dorsal de **GATA-2** es suficiente para convertir todas las líneas **Pit-1** en gonadotropas. La familia **GATA** es esencial en los procesos de diferenciación celular y en la expresión de las gonadotropías. **GATA-2** y **GATA-4** aumentan significativamente la estimulación de la hormona liberadora de gonadotropías (**GnRH**) mediada por el gen promotor del polipéptido activador de la adenilato ciclasa pituitario (**PACAP**) en la línea celular gonadotropa LH $\beta$  y L $\beta$ T2. Esto prueba la interacción entre **GnRH** y **GATA** en la expresión de **PACAP1** para regular la función de la población gonadotropa. **Pit-1** colabora funcionalmente con **GATA-2** para estimular la transcripción del gen de la  $\beta$ TSH. Los dos tipos celulares ventrales surgen de un origen ancestral común y expresan una serie de factores inducidos por el gradiente ventro-dorsal de **BMP-2**. Hay **Pit-1** en las tiotropas y está ausente en las gonadotropas. La expresión ventral de **Pit-1** es suficiente para convertir las gonadotropas en tiotropas *in vivo*. **Pit-1** y **GATA-2** se coexpresan únicamente en las células tiotropas y se requieren múltiples dominios de **Pit-1** para la plena sinergia con **GATA-2**. Los cuatro tipos de células pituitarias ventrales estuvieron mediados por interacciones recíprocas de **Pit-1** y **GATA-2**. Se demostró que los **microARNs** fueron críticos para regular el desarrollo de la hipófisis anterior y que el **microARN26b** regularía la expresión del **Pit-1** al inhibir el factor potenciador linfoide (**Lef-1**), promoviendo el linaje de diferenciación **Pit-1**.

**Pax-6**: es esencial para el establecer los límites entre las celdas ventral y dorsal en el desarrollo de la pituitaria. La expresión transitoria de **Pax-6** dorsal es clave para determinar las poblaciones dorsales y ventrales, basado en la inhibición de las señales ventrales de **Shh**.

**Prx-1-Prx-2**: se han investigado sus perfiles ontogénicos en pituitarias de embriones de rata, hallando su presencia en células madre de la bolsa de Rathke en el día E13.5, con incremento en los lóbulos anterior e intermedio el día E16.5. Se detectaron células **Prop-1** y **Sox-2** negativas/**Prx** positivas en el lóbulo anterior. Una parte de estas últimas células coexpresó todos los tipos de hormonas.

**Sox-2**: se observaron cinco tipos celulares que expresaron **Sox-2**, **Prop-1** y **Prx** en la estructura tridimensional de la pituitaria de rata del día E21.5, realizadas a partir de mediciones en las numerosas secciones de tejidos teñidas con DAPI. En el lóbulo anterior, las células marginales fueron ocupadas por células madre **Sox2+**, con coexpresión de **Prop1** y/o **Prx**. Las células sólo **Sox2+** estuvieron esparcidas en todo el parénquima. Las células **Prx** mesenquimáticas, junto con **nestin+**, determinaron vasculogénesis. La señalización de **Notch** en la pituitaria se ha relacionado con la expresión de **Prop-1** que sería clave para el mantenimiento de la proliferación post-natal. Además, se ha estudiado la capacidad de regeneración de la hipófisis adulta mediante un modelo de ratón transgénico con capacidad para destruir el linaje somatotrofo usando toxina diférica. La respuesta a la lesión activó a las células madre con aumento del **Sox-2** y a las células foliculo-estelares (**FE**) y hubo regeneración de las somatotropas. Los estudios sobre células madre en la glándula pituitaria muestran el papel esencial desempeñado por el factor de transcripción **Sox2**, permitiendo clarificar los procesos de embriogénesis y tumorigénesis. Se han identificado los marcadores de las células madre y los factores de transcripción de los diferentes tipos de células productoras de hormonas.



**INSM1:** se ha documentado un factor **INSM1** que actuaría a nivel transcripcional controlando la diferenciación de las células endocrinas pituitarias y requeriría un dominio **capturar** para ejercer la función *in vivo*.

## Referencias

- Angotzi AR, Munpakdee S, Stefansson S, Male R, Chourrout D. Involvement of Prop 1 homeobox in the early development of the pituitary gland. *Gen Comp Endocrinol* 171(3):332-340, 2011.
- Bazina M, Vukojevic K, Roje D, Saraga-Babic M. Influence of growth and transcriptional factors, and signaling molecules on early human pituitary development. *J Mol Histol* 40(2):277-286, 2009.
- Carlson BM. *Human Embryology & Developmental Biology*. St Louis, Mosby-Year Book.
- Cepeda Nieto AC, Varela Echevarría A. Control molecular de la diferenciación neuronal. *Cienciabiología* 29, 2012.
- Colas JF, Schoenwolf GC. Towards a cellular and molecular understanding of neurulation. *Dev Dyn* 221:117-145, 2001.
- Cónsole GM, Gómez Dumm CLA. Histoquímica, inmunohistoquímica y ultraestructura de la adenohipófisis. *Temas de Histología y Embriología animal*. En: ed. Inarbita, Buenos Aires 2:153-173, 1997.
- Cónsole GM. Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica. *The pituitary gland: normal and pathologic morphology*. EDULP-Red Universidades Nacionales (REUN), 2017.
- Copp AJ, Greene ND, Murdoch JN. The genetic basis of mammalian neurulation. *Nat Rev Genet* 4:784-793 (Review), 2003.
- Dasen JS, Rosenfeld MG. Signaling and transcriptional mechanisms in pituitary development. *Annu Rev Neurosci* 24:327-355, 2001.
- Davis SW et al. Molecular mechanisms of pituitary organogenesis: in search of novel regulatory genes. *Mol Cell Endocrinol* 323(1):4-19, 2010.
- Davis SW et al. Pituitary gland development and disease from stem cell to hormone production. *Curr Top Dev Biol* 106:1-47, 2013.
- Davis SW et al. All hormone-producing cell types of pituitary intermediate and anterior lobes derive from Prop-1-expressing progenitors. *Endocrinology* 157(4):1385-1396, 2016.
- Elkouby YM et al. Mesodermal Wnt signaling organizes the neural plate via Meis3. *Dev* 137(9):1531-1541, 2010.
- Glover J.C. Development of Specific Connectivity Between Premotor Neurons and Motoneurons in the Brain Stem and Spinal cord. *Physiological reviews* 80: 615-631, 2000.
- Gómez Dumm CLA y col. *Embriología humana. Atlas y Texto*. Ed. El Ateneo, 2003.
- Gordon DF. et al. Domains of Pit-1 required for transcriptional synergy with GATA-2 on the beta gene. *Endocrinol Cell Mol* 196(1-2):53-66, 2002.
- Jurata L.W.; Thomas J.B.; Pfaff L. Transcriptional Mechanisms in the Development of Motor Neuron. *Current Opinion in Neurobiology* 10: 72-79, 2000.
- Kelberman D, Dattani MT. Role of transcription factors in midline central nervous system and pituitary defects. *Endocr Dev* 14:67-82, 2009.
- Langman. TW Sadler. *Embriología Médica*. LWW, 2010.
- Lo A et al. GATA transcription factors regulate LHβ gene expression. *J Mol Endocrinol* 47(1):45-58, 2011.
- Martínez-Ferré A, Martínez S. The development of the thalamic motor learning area is regulated by Fgf8 expression. *J Neurosci* 29(42):13389-13400, 2009.

- Martínez S. Mecanismos generales del control molecular de la formación de las regiones del cerebro durante el desarrollo. *Rev Dismor Epidemiol* (1):9-16, 2011.
- Moore KL and Persaud TVN. *Embriología Clínica*. McGraw-Hill Interamericana.
- Müller F, O’Rahilly R. The initial appearance of the cranial nerves and related neuronal migration in staged human embryos. *Cells Tissues Organs* 193:215-238, 2011.
- Nantie LB, Himes AD, Getz DR, Raetzman LT. Notch signaling pituitary expansion: proliferation, progenitors and cell specification. *Mol Endocrinol* 28(5):731-744, 2014.
- Pfaffl R, Klammt J. Pituitary transcription factors in the aetiology of combined pituitary deficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 25(1):43-60, 2011.
- Quentin MH et al. Pituitary transcription factors: from congenital deficiencies to gene therapy. *J Neuroendocrinol* 18(9):633-642, 2006.
- Rosenfeld MG et al. Multistep signaling and transcriptional requirements for pituitary organogenesis in vivo. *Recent Prog Horm Res* 55:1-13, 2000.
- Scholpp S, Lumsden A. Building a bridal chamber: development of the thalamus. *Trends Neurosci* 33(8):373-380, 2010.
- Susa T et al. Paired-related homeodomain proteins PRX1 and PRX2 are expressed in embryonic pituitary stem/progenitor cells and may be involved in the early stage pituitary differentiation. *J Neuroendocrinol* 24(9):1201-12, 2012.
- Thomas RL et al. GATA augments GnRH-mediated increases in *Adcyap1* gene expression in pituitary gonadotrope cells. *J Mol Endocrinol* 51(3):313-324, 2013.
- Treier M, O’Connell S, Gleiberman A, Price J, Szeto DP, Burgess R, Chuang PT, McMahon AP, Rosenfeld MG. Hedgehog signaling is required for pituitary gland development. *Development* 128(3):377-386, 2001.
- Vesper AH, Raetzman LT, Camper SA. Role of prophet pit1 (PROP1) in gonadotrope differentiation and puberty. *Endocrinology* 2006; 147(4):1654-63.
- Wassef M, Joyner AL. Early mesencephalon/metencephalon patterning and development of the cerebellum. *Perspect Dev Neurobiol* 5(1):3-16, 1997.
- Watkins DE, Camper SA. How many homeobox genes does it take to make a pituitary gland? *Trends Genet* 14:284-290, 1998.
- Welcker JE et al. *Insm1* controls development of pituitary endocrine cells and requires a SNAG domain for function and recruitment of histone-modifying factors. *Development* 140(24):4947-58, 2013.
- Yako H et al. The three-dimensional studies of Prop1-expressing cells in the rat pituitary is before birth. *Cell Tissue Res* 354(3):837-847, 2013.
- Yoshida S et al. Rapid transition of NESTIN-expressing dividing cells from PROP-1 positive to PIT-1 positive advances prenatal pituitary development. *J Neuroendocrinol* 25(9):779-791, 2013.
- Zhang Z et al. MicroRNAs regulate pituitary development, and microRNA 26b specifically targets lymphoid factor 1 (Lef-1), which modulates pituitary transcription factor 1 (Pit-1) expression. *J Biol Chem* 285(45):34718-28, 2010.

HISTOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO

El **cuadro 32.1** muestra los tres tipos de sistema nervioso: **central** (SNC), **periférico** (SNP) y **autónomo** (SNA), con sus vesículas de origen, estructuras y cavidades.

SISTEMA NERVIOSO				
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)	PROENCÉFALO	HEMISFERIOS CEREBRALES PLEXOS COROIDEOS		VENTRÍCULOS LATERALES
	DIENCÉFALO	TÁLAMO. HIPOTÁLAMO TALLO INFUNDIBULAR NEUROHIPÓFISIS		TERCER VENTRÍCULO
	MESENCÉFALO	TUBÉRCULOS CUADRIGÉMINOS PEDÚNCULOS CEREBRALES		ACUEDUCTO DE SILVIO
	ROMBENCÉFALO	METENCÉFALO	PROTUBERANCIA CEREBELO	CUARTO VENTRÍCULO
		MIELENCÉFALO	BULBO	
SN PERIFÉRICO (SNP)	GANGLIO NERVIOSOS. NERVIOS CRANEANOS Y RAQUÍDEOS TERMINACIONES NERVIOSAS. ÓRGANOS SENSORIALES			
SN AUTÓNOMO O VEGETATIVO (SNA)	SIMPÁTICO - PARASIMPÁTICO INERVAN MÚSCULO LISO, MIOCARDIO Y GLÁNDULAS			

Cuadro 32.1 Tipos de sistema nervioso.

El sistema nervioso responde a los cambios del medio externo e interno e integra funciones endocrinas e inmunes: **sensitiva/sensorial**; **integradora**; **motora**: **efectores**: músculos; **secretora**: hormonas, neurotransmisores y **funciones superiores**: pensamiento, lenguaje, memoria. En el **cuadro 32.2** se presentan los *tipos celulares* del tejido nervioso.

TEJIDO NERVIOSO: TIPOS CELULARES		
NEURONAS		
NEUROGLÍA	MICROGLÍA → MICROGLIOCITO	
	MACROGLÍA	GLIOEPITELIO EPENDIMARIO
		ASTROGLÍA → ASTROCITO
		OLIGODENDROGLÍA → OLIGODENDROCITO
	CÉLULA DE SCHWANN	
	CÉLULA SATÉLITE	

Cuadro 32.2 Tipos celulares del tejido nervioso.

### Histología:

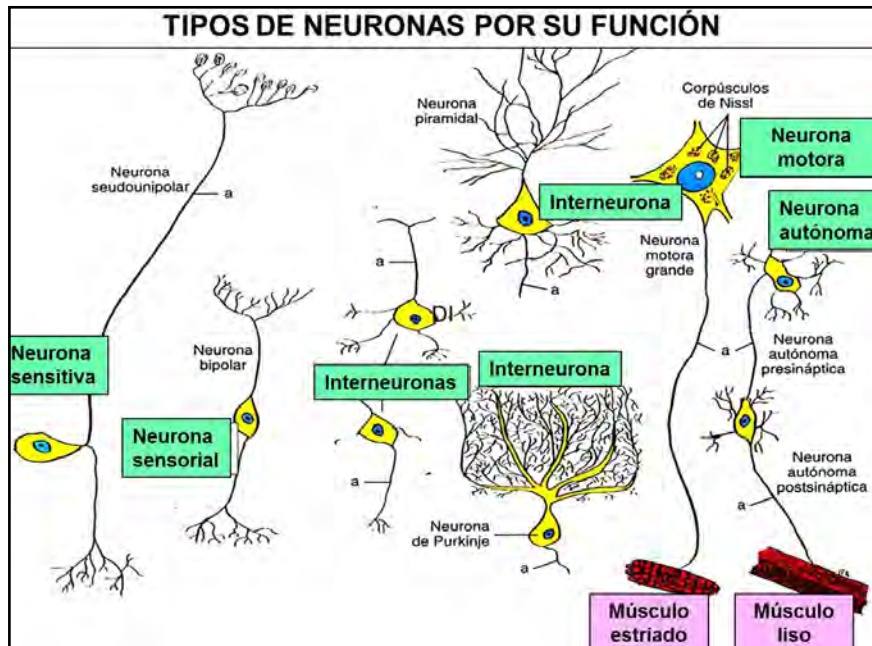
**1. Neuronas:** unidades estructurales y funcionales del tejido nervioso y están capacitadas para recibir estímulos (excitabilidad) y transmitirlos (conductibilidad). En el humano se calcula la existencia de **10.000 millones a 10 billones de neuronas**.

En el **cuadro 32.3** las neuronas se clasifican por sus prolongaciones.

TIPOS DE NEURONAS POR SUS PROLONGACIONES
<b>NEURONAS: 10.000 millones a 10 billones!</b> <b>Propiedades:</b> excitabilidad-conductividad.
<b>Sin Ax- sin D:</b> ej.: células amacrinas (retina) → prolongaciones: neuritas.
<b>MONOPOLAR:</b> ej.: neuronas del embrión: una prolongación.
<b>SEUDOMONOPOLAR:</b> ej.: neurona sensitiva: Y o T (ganglios raquídeos).
<b>BIPOLAR:</b> sensorial: ej.: bulbo olfatorio: 2 prolongaciones.
<b>MULTIPOLAR:</b> ej.: motora: con dendritas, cuerpo neuronal y axón.

Cuadro 32.3 Tipos de neuronas por sus prolongaciones.

La **figura 32.1** clasifica a las neuronas por su función.



**Fig. 32.1** Tipos de neuronas por su función (Ross, modificado).

La neurona motora típica tiene numerosas *dendritas* ramificadas, con *espinas* que aumentan la superficie de contacto y un *axón* único. El *soma neuronal* (*pericarion*) aloja un *núcleo* grande y vesiculoso, con *nucléolo* marcado. El retículo endoplásmico rugoso (RER) forma la *sustancia de Nissl* (microscopía óptica) que aparece en el soma neuronal y en las dendritas, con ausencia a nivel axonal. Además, presenta *neurofibrillas* y *neurotúbulos*.

**Sinapsis:** puntos de contacto interneuronales.

**Componentes:**

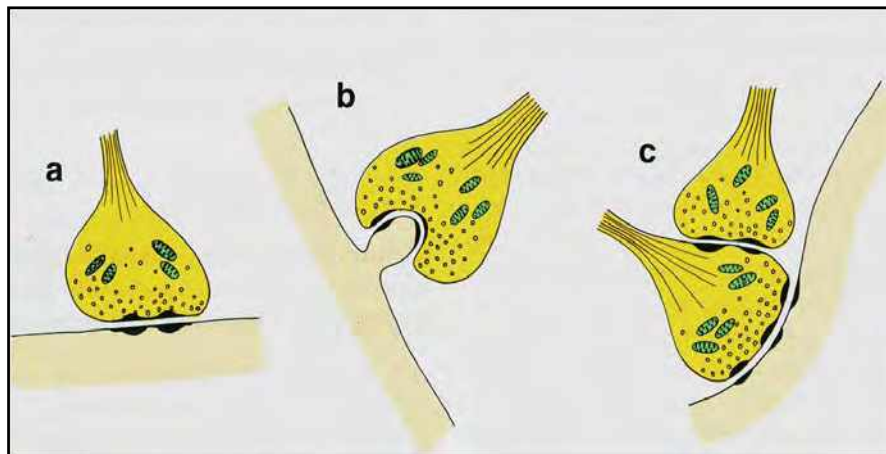
**a. Botón presináptico:** vesículas que liberan *neurotransmisores*.

**b. Membrana presináptica.**

**c. Hendidura sináptica:** entre las dos membranas.

**d. Membrana postsináptica:** con reciclaje de vesículas.

**Tipos de sinapsis:** axo-somática, axo-dendrítica, axo-somática, axoaxónica (**Fig. 32.2**).



**Fig. 32.2** Tipos de sinapsis: a. Axo-somática; b. Axo-dendrítica; c. Axo-axónica (Ross).

**2. Neuroglías.** Son abundantes en el SNC y tienen funciones de *sostén, barrera hemato-encefálica y trofismo neuronal.*

**A. Microglías → microgliocitos.** Son pequeños y sus prolongaciones se dividen en dos y se desprenden en ángulo recto. Se inmunomarcán con *lectina*. Tienen origen mesodérmico (médula ósea: CFU-GM) y cumplen funciones de *fagocitosis e inmunidad.*

**B. Macroglías.**

**a. Astroglías → astrocitos protoplasmáticos.** Tiene *prolongaciones cortas y numerosas* y se hallan en la *sustancia gris*. Forman *pies vasculares* que conectan con los vasos sanguíneos y *pies perineurales* que conectan con axones. Se inmunomarcán con la *proteína gliofrilar ácida*. Funciones: *trofismo neuronal y barrera hematoencefálica.*

**b. Astroglías → astrocitos frosos.** Tienen *prolongaciones fias y largas* y se hallan en la *sustancia blanca*. También presentan *pies vasculares* que relacionan a las neuronas con los vasos sanguíneos. Se inmunomarcán con la *proteína gliofrilar ácida*. Funciones: *trofismo neuronal y barrera hematoencefálica.*

**c. Oligodendroglías → oligodendrocitos:** células de soma pequeño con escasas prolongaciones que terminan en los axones y forman la *mielina del SNC*. Se inmunomarcán con la *proteína básica de mielina.*

**d. Glioepitelio endimario.** Es un *epitelio simple cilíndrico ciliado (ependimocitos)* que reviste las cavidades del SNC y comunica el tejido nervioso con el compartimiento ventricular-ependimario (líquido céfalo raquídeo: LCR). Los *tanicitos* son endimocitos con prolongaciones basales largas comunican neuronas con vasos sanguíneos internos.

**C. Células de Schwann.** Producen *frs nerviosas mielínicas y amielínicas en el SNP.*

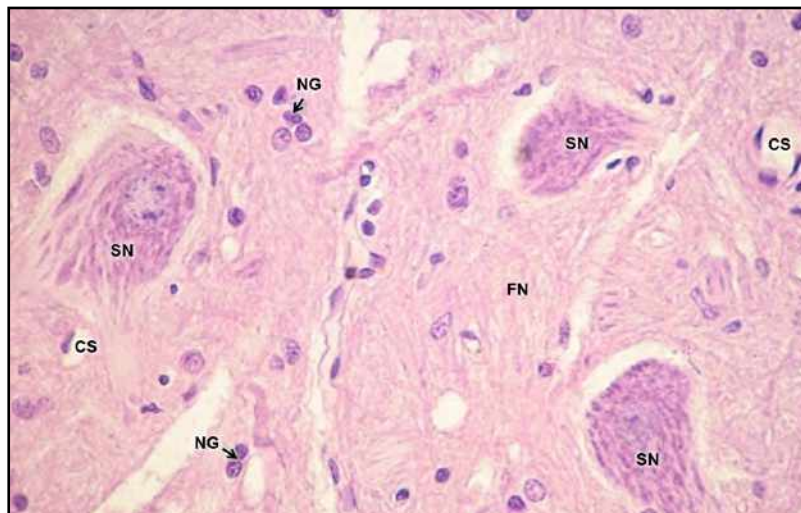
**D. Células satélites.** Son *células de sostén.*

**Barrera hematoencefálica:** controla de modo selectivo y bidireccional el paso de moléculas entre la sangre y sistema nervioso. Está formada por:

**a. Endotelio - membrana basal** de los capilares del SNC con sus **zónulas ocluyentes.**

**b. Pies vasculares astrocíticos.**

La **figura 32.3** muestra **motoneuronas multipolares** del asta anterior de la médula espinal.



**Fig. 32.3 Médula espinal.** *Sustancia gris (SG): tres somas de neuronas motoras con granulosas basófilas que forman la sustancia de Nissl (SN) (retículo endoplásmico rugoso); núcleos de gliocitos (NG) y capilares sanguíneos (CS). El fondo eosinófilo corresponde al neuropilo formado por las fibras nerviosas (FN). H-E 800x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).*

Los **astrocitos frosos (AF)** predominan en *sustancia blanca* y presentan prolongaciones fias y largas en conexión con vasos sanguíneos a través de pies perivasculares (**fig. 32.4**).

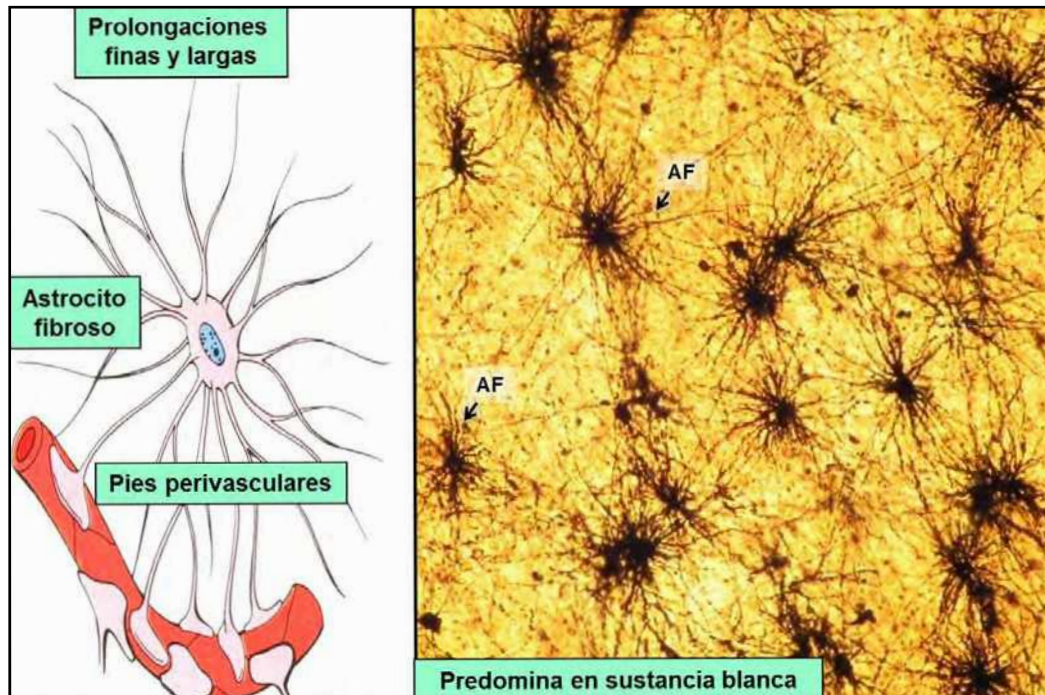


Fig. 32.4 Cerebelo: sustancia blanca: astrocitos fibrosos (AF): menor número de prolongaciones finas y largas. Nitrato de plata de Cajal 600x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

Los **astrocitos protoplasmáticos (APr)** predominan en *sustancia gris* y presentan prolongaciones cortas y numerosas en conexión con vasos (pies perivasculares) y nervios (pies perineurales) (Fig. 32.5).

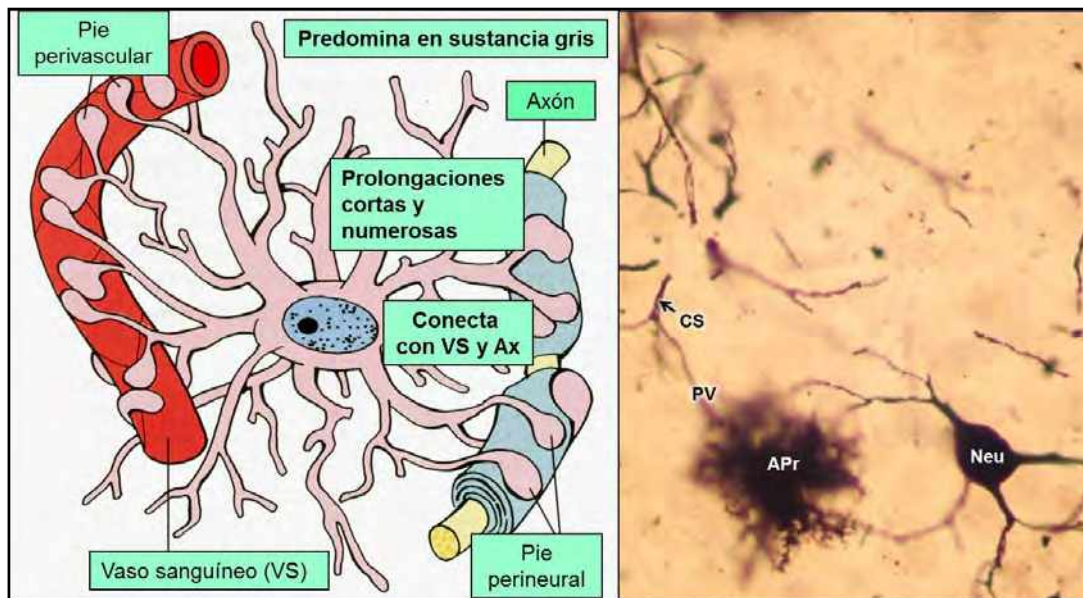
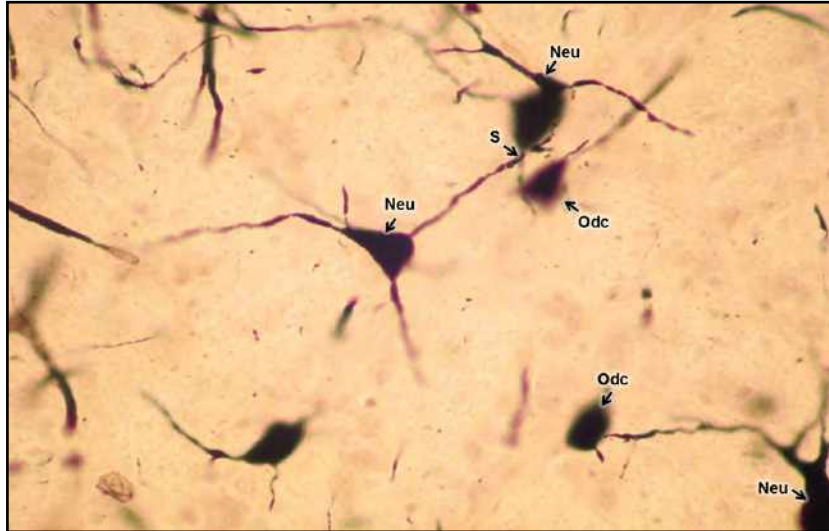


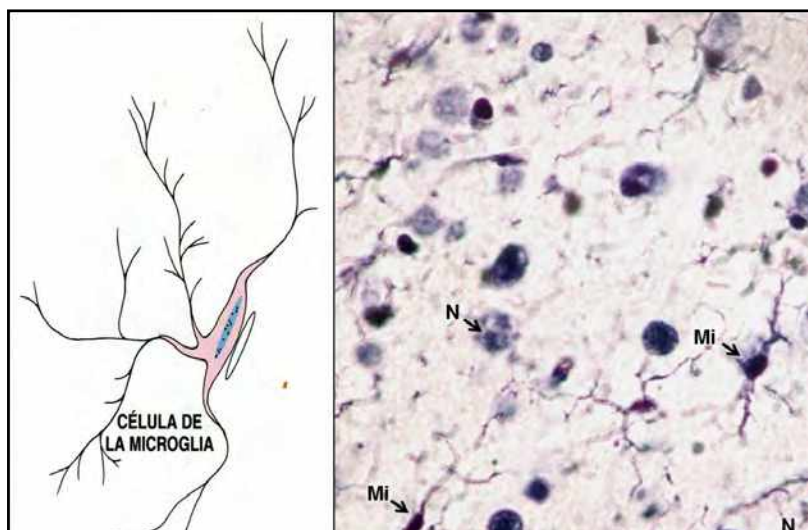
Fig. 32.5 Cerebro: astrocito protoplasmático (APr): numerosas prolongaciones cortas y ramificadas en contacto con un *capilar sanguíneo* (CS), formando un *pie vascular* (PV) que contribuye a la presencia de la *barrera hematoencefálica*. Hay una *neurona* (Neu) con soma y prolongaciones. Cromato de plata 800x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

Los **oligodendrocitos (Odc)** tienen escasas prolongaciones conectadas con axones y forman **mielina** en el SNC (Fig. 32.6).



**Fig. 32.6 Cerebro: oligodendrocitos (Og):** pequeños con escasas prolongaciones que se relacionan con *neuronas* (Neu) para formar las vainas de mielina a los axones del SNC. La *neurona* (Neu) central tiene forma piramidal y hace *sinapsis* (S) con otra *neurona* (Neu). Cromato de plata 800x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

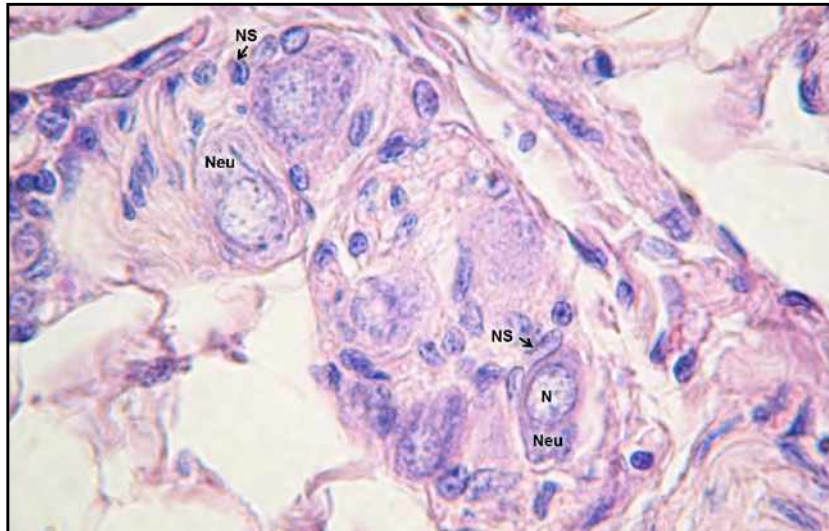
La **figura 32.7 A-B** presenta **microglíocitos (Mi)** pequeños con escasas prolongaciones dicotómicas que se desprenden en ángulo recto. Cumplen funciones de *fagocitosis e inmunidad*.



**Fig. 32.7 A-B. Cerebro: sustancia gris: microglíocitos (Mi)** pequeños con núcleos alargados y escasas ramificaciones que salen en ángulo recto. También se observan *núcleos* (N) grandes y vesiculosos que corresponden a *neuronas* (Neu). Carbonato de plata de Del Río Hortega. **A.** 400x. **B.** 900x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

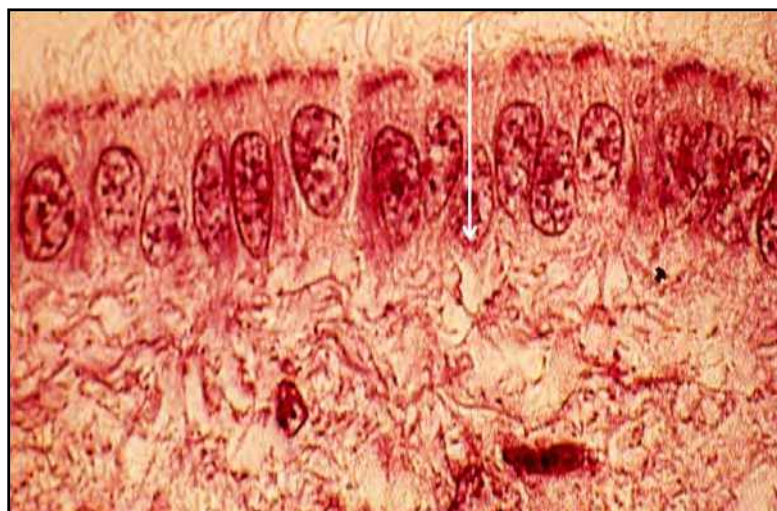
La **figura 32.8** muestra células satélites en un ganglio nervioso. Se ven cuerpos neuronales y núcleos de las células satélites periféricos.





**Fig. 32.8 Ganglio nervioso: células satélites.** Se observan *neuronas* (Neu) multipolares con somas grandes, *núcleos* (N) vesiculosos y *sustancia de Nissl* basófila. En la periferia de los cuerpos neuronales se ven los *núcleos de las células satélites* (NS). H-E 900x.  
(Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

La **figura 32.9** permite observar el **gliopitelio endimario cilíndrico simple ciliado** que tapiza el conducto endimario de la médula espinal y las cavidades ventriculares.



**Fig. 32.9 Gliopitelio endimario** (Boya Vegue).

**CEREBRO:** está formado por *dos hemisferios unidos por comisuras*. **Corteza: sustancia gris** formada por los *somas neuronales*. **Sustancia blanca** con *axones*, en cuyo seno hay *núcleos de sustancia gris* con *somas neuronales*.

**Isocorteza:** regiones corticales **logénicamente** más nuevas. En humanos constituye el 95% de la corteza cerebral y presenta 6 capas. Tiene 85% de neuronas piramidales y 15% de neuronas no piramidales (estrelladas, granulares, en cesto, fusiformes).

**Alocorteza:** de estructura diversa y no tiene 6 capas. Es la **logénicamente** más antigua.

**A. Capa molecular (fig. 32.10):**

1. Neuronas horizontales de Cajal.

2. Penachos dendríticos de neuronas piramidales.
3. Axones de neuronas de Martinotti (integración vertical).
4. Dendritas de células fusiformes.

**B. Granulosa externa (fig. 32.11):**

1. Células estrelladas.
2. Neuronas de integración horizontal.
3. Pocas neuronas piramidales pequeñas.
4. Cruzan dendritas y axones.

**C. Piramidal externa (fig. 32.12):**

1. Neuronas piramidales chicas (Golgi II: axón corto) y medianas.
2. Axones y dendritas de asociación.
3. Pocas células estrelladas.

**D. Granulosa interna (fig. 32.13):**

1. Neuronas de integración vertical.
2. Neuronas de integración horizontal (axones ascendentes).
3. Axones horizontales de conexión.
4. Cruzan dendritas y axones.

**E. Piramidal interna (fig. 32.14):**

1. Neuronas piramidales medianas/grandes (axón largo: Golgi tipo I): gigante-piramidal.
2. Escasas células estrelladas.
3. Cruzan dendritas y axones.

**F. Polimorfa o fusiforme (fig. 32.15):**

1. Células fusiformes: dendrita ascendente-axón descendente.
2. Neuronas de Martinotti (integración vertical): axón ascendente.
3. Neuronas piramidales pequeñas.
4. Pocas células estrelladas.
5. Cruzan axones varios: A → *tálamo* y B → corteza.

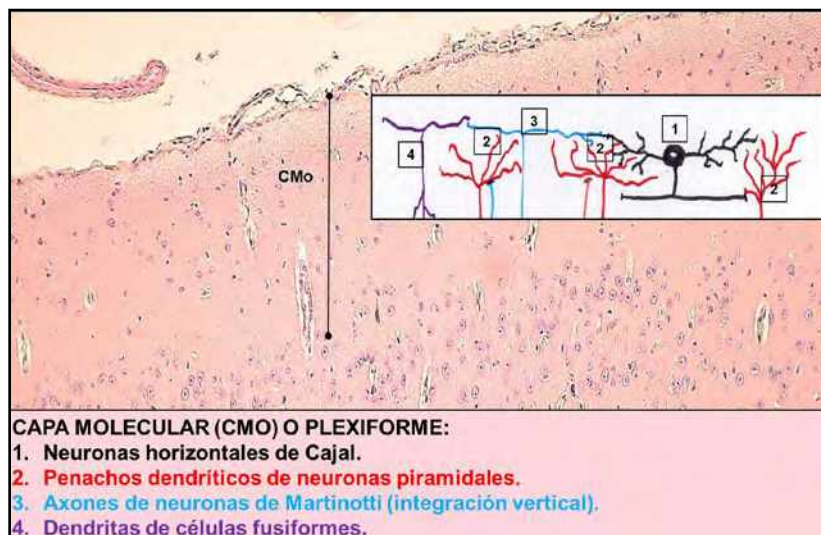


Fig. 32.10 Capa molecular o plexiforme (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

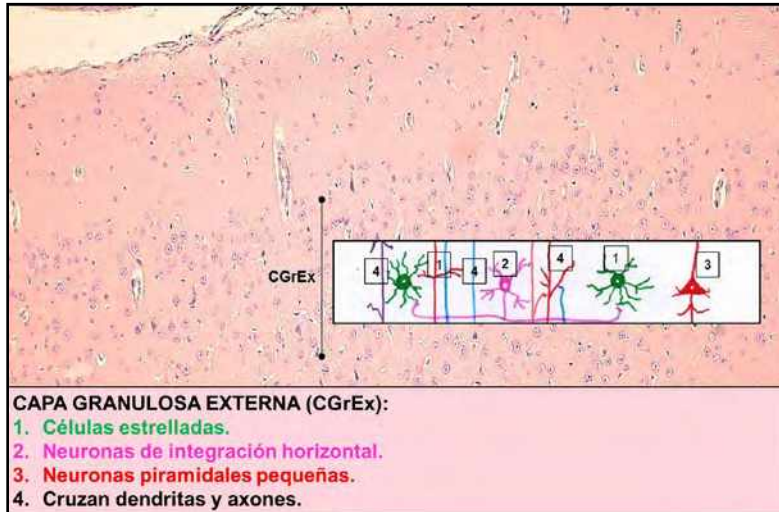


Fig. 32.11 Capa granulosa externa (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

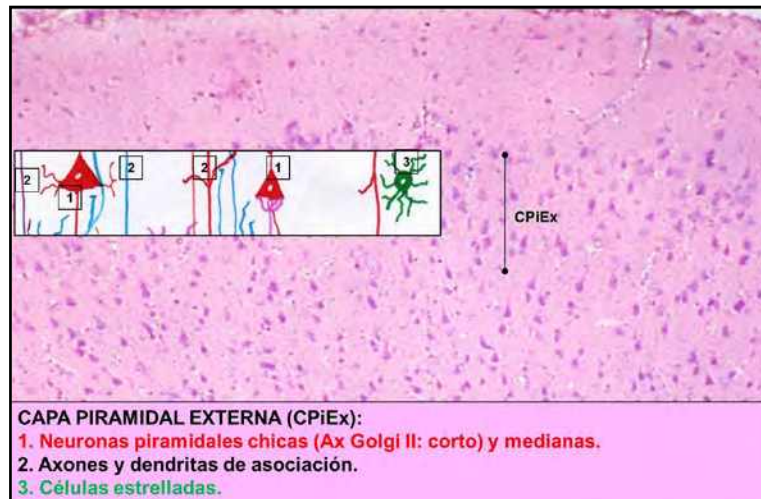


Fig. 32.12 Capa piramidal externa (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

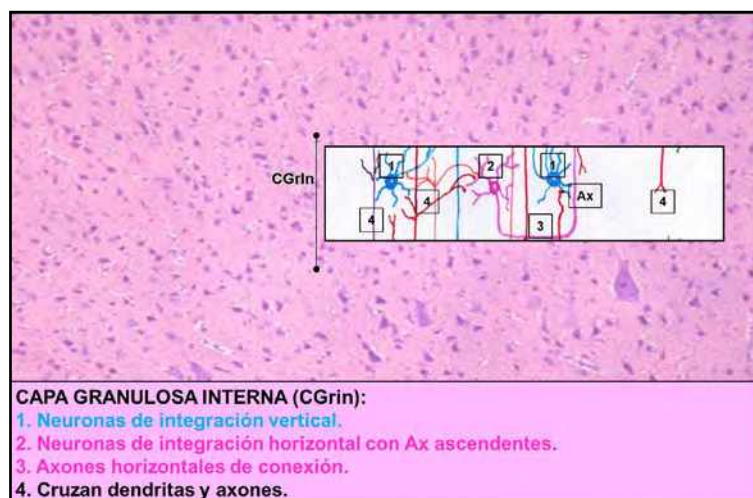


Fig. 32.13 Capa granulosa interna (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

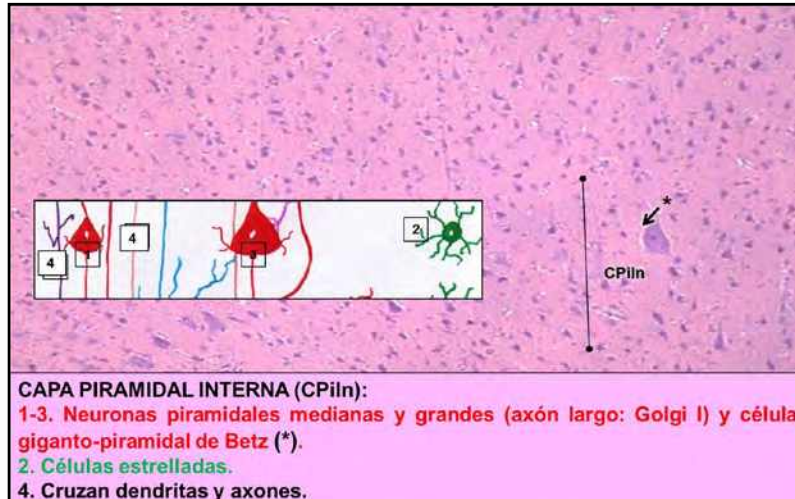


Fig. 32.14 Capa piramidal interna (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

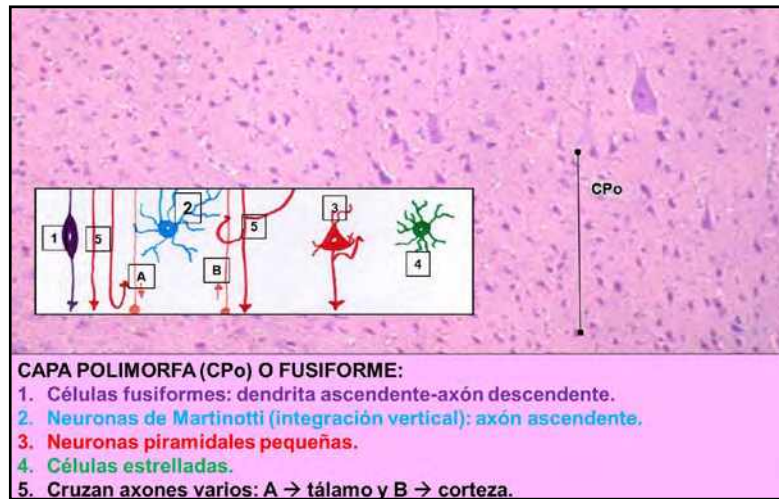


Fig. 32.15 Capa polimorfa o fusiforme (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

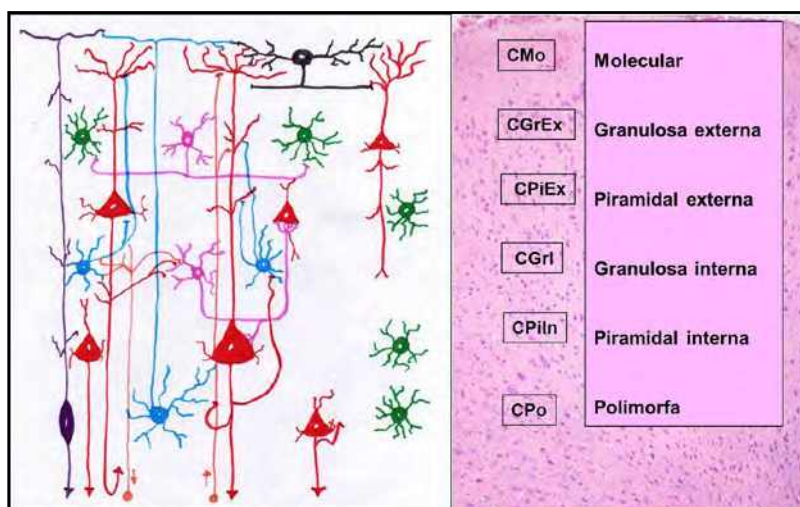


Fig. 32.16 Esquema de integración (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

Los **plexos coroideos (PC)** forman líquido cefaloraquídeo (LCR) que se reabsorbe en las *vellosidades aracnoideas* (fig. 32.17)

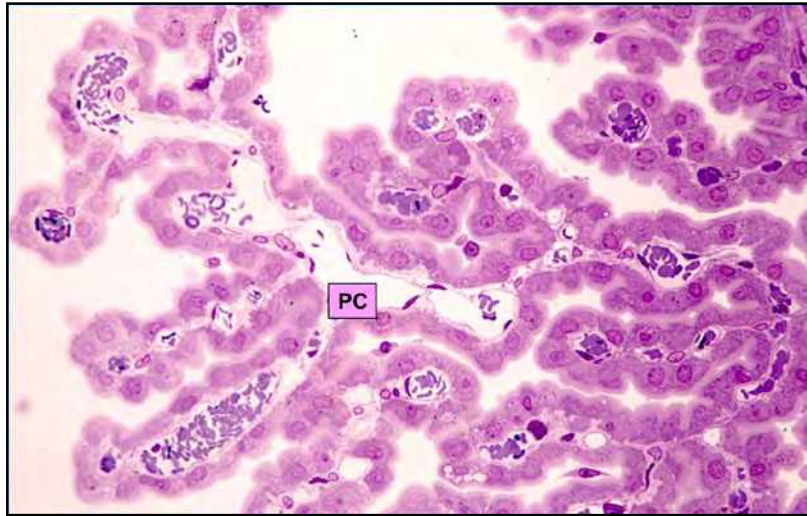


Fig. 32.17 plexos coroideos (PC) (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

### HIPÓFISIS (pituitaria) (fig. 32.18)

Está localizada en la zona central de la base del cerebro y se halla alojada en una concavidad del hueso esfenoides denominada **silla turca**. Está revestida por la duramadre que le forma una cápsula en la porción intraselar y una cubierta superior o **diafragma selar** por donde transcurre el **tallo infundibular** que la une al cerebro. En el humano, mide aproximadamente 13 mm en sentido transversal, 9 mm en su diámetro anteroposterior y 6-9 mm de alto. Pesa 500 a 900 mg en el adulto, con incremento en los períodos de gestación/lactancia y durante los procesos patológicos (hiperplasia/tumores).

**Estroma:** conectivo reticular y sinusoides con láminas basales.

**Parénquima:**

1. *Pars distalis:* cordones celulares y amplios capilares sinusoides.

**A. Células cromófias (50%):**

**Acidófias (35%):** lactotropas (*prolactina: PRL*) y somatotropas (*hormona de crecimiento: GH*).

**Basófias (15%):** corticotropas (*adrenocorticotrofia: ACTH*), gonadotropas (*hormona luteinizante: LH* y *hormona foliculo-estimulante: FSH*) y tiotropas (*tirotrofia: TSH*).

**B. Cromófobas (50%):** células involutivas y foliculo-estelares (FE).

2. *Pars intermedia:* células epiteliales cromófobas y células basófias. Quistes. Secreta hormona estimulante de melanocitos (MSH).

3. *Pars tuberalis:* células gonadotropas y, en menor número, corticotropas, tiotropas y células FE. Quistes.

4. *Pars nervosa:* pituicitos, células gliales y axones.

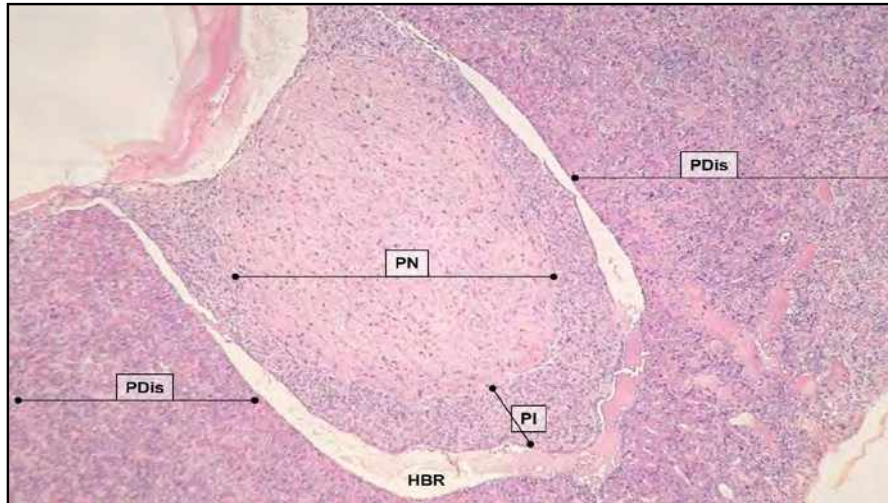


Fig. 32.18 Hipófisis. PDis: pars distalis; PN: pars neural; PI: pars intermedia; HBR: hendidura bolsa de Rathke (Cónsole GM. Glándula hipófisis: morfología normal y patológica, 2017).

**Pars nervosa (neurohipófisis):** pituicitos (astrocitos) y axones amielínicos (haz hipotálamo-hipofisario) que transporta *oxitocina* y *vasopresina* (hormona antidiurética) sintetizadas en los núcleos hipotalámicos supraóptico y paraventricular.

En el trayecto axonal se presentan los *cuerpos de Hering* (acúmulos de gránulos secretorios) y a nivel extracelular se observa *material acumulado* (Fig. 32.19).

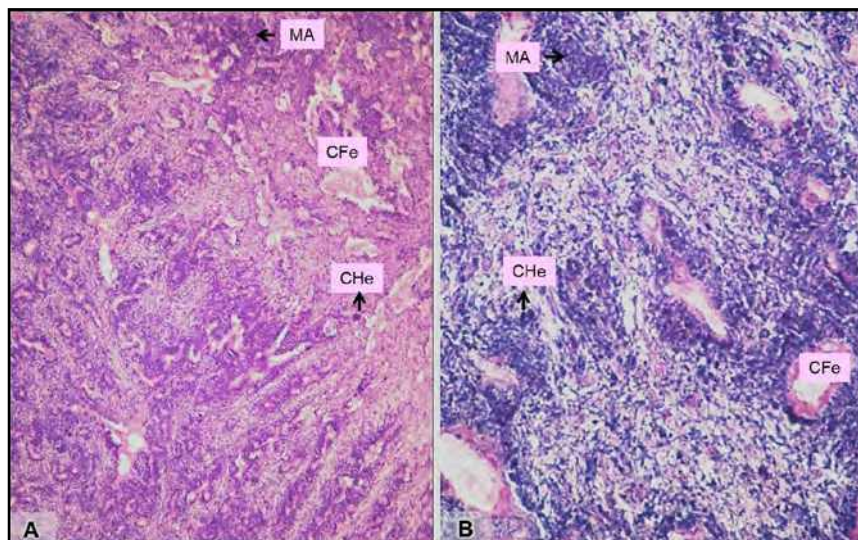


Fig. 32.19 Neurohipófisis: Che: cuerpos de Hering; CFe: capilares fenestrados (Cónsole GM. Glándula hipófisis: morfología normal y patológica, 2017).

**EPÍFISIS (pineal):** centro del cerebro, ubicada por encima de los colículos superiores.

**Estroma:** lóbulos incompletos y fíos tabiques.

**Parénquima:** pinealocitos (melatonina) y células gliales.

En humanos regula los *ciclos circadianos* (de 24 hs) y en animales la *estacionalidad reproductiva*.

**CEREBELO:** laminillas y surcos delimitan lóbulos y lobulillos (Fig. 32.20).

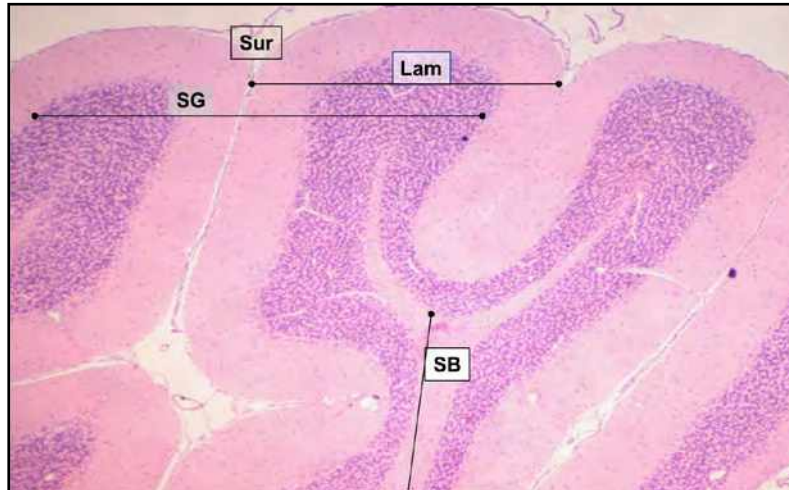


Fig. 32.20 Cerebelo. Surcos (Sur) y laminillas (Lam). Sustancia gris (SG): corteza y sustancia blanca (SB) central (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

**Regiones cerebelosas:**

1. **Vestíbulo-cerebelo:** lóbulo fliculonodular → equilibrio.
2. **Espino-cerebelo:** vermis: vías espino-cerebelosas → tensión muscular, postura.
3. **Cerebro-cerebelo:** hemisferios cerebelosos: Núcleos del puente → corteza motora cerebral → coordinación de movimientos y motricidad fina.
4. **Otros centros:** memoria, aprendizaje, lenguaje, emociones.

**Corteza cerebelosa:** *sustancia gris:* con somas neuronales. **Sustancia blanca:** axones y neuroglías. **Núcleos grises:** dentado, del techo, emboliforme y globoso (con somas neuronales) que reciben impulsos excitatorios del sistema motor que llegan a través de la sustancia blanca mediante las *fibras trepadoras y musgosas* (fig. 32.21).



Fig. 32.21 Sustancia gris (SG): corteza cerebelosa. Sustancia blanca (SB) central con núcleos cerebelosos (NC) internos. (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

**Corteza cerebelosa (figs. 32.22-32.23):**

Capas de la corteza cerebelosa:

**A. Molecular.**

- B. Células de Purkinje.
- C. Granulosa.

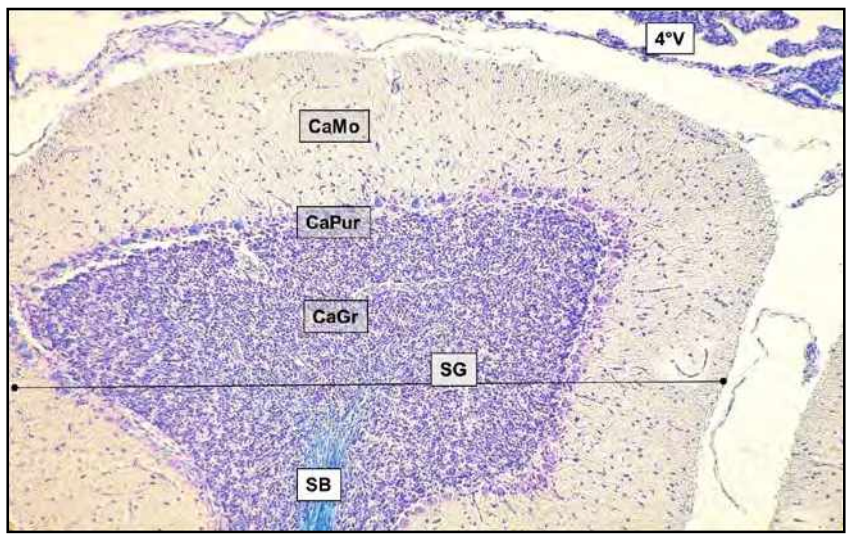


Fig. 32.22 Sustancia gris (SG): capas molecular (CaMo), de Purkinje (CaPur) y granulosa (CaGr). Área central de sustancia blanca (SB) y cuarto ventrículo (4°V) con los plexos coroideos (PC). Azul luxol 400x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

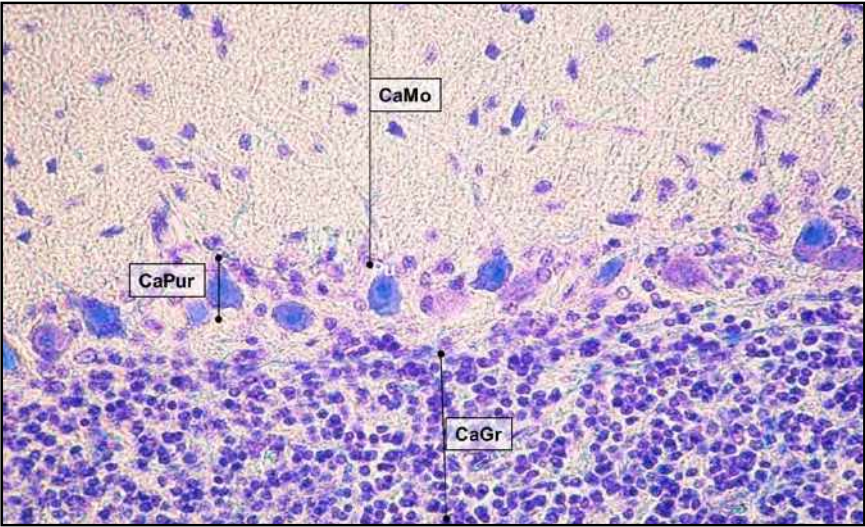
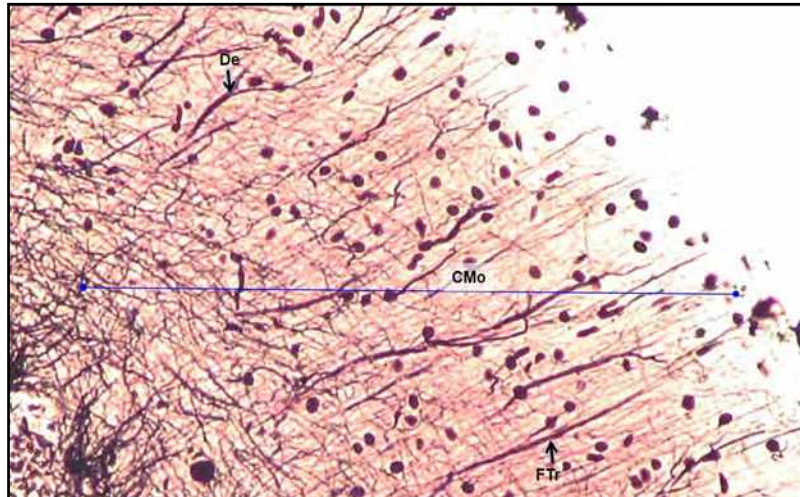


Fig. 32.23 Corteza cerebelosa: capa molecular (CaMo), de Purkinje (CaPur) y granulosa (CaGr). Azul luxol 600x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

**A. Capa molecular: (Fig. 32.24)**

1. Células estrelladas.
2. Células en cesto.
3. Dendritas de células de Purkinje.
4. Fibras trepadoras.
5. Fibras horizontales.
6. Astrocitos de Bergmann.
7. Oligodendrocitos.

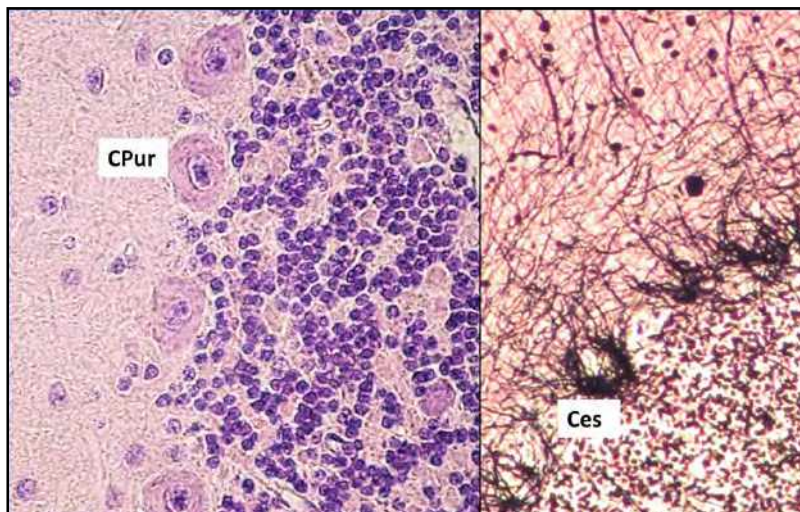




**Fig. 32.24. Capa molecular (CaMo): ramificaciones dendríticas de células de Purkinje** que discurren por la capa molecular. Oro sublimado de Cajal 600x.  
(Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

**B. Capa de células de Purkinje:**

1. Células de Purkinje (CPur).
2. Cestos (Ces).
3. Neuroglías (Fig. 32.25).



**Fig. 32.25 Corteza cerebelosa. Células de Purkinje (CPur):** células en cesto que forman cestos (Ces) a los somas de las células de Purkinje. Nitrato de plata de Cajal 500x.  
(Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

**C. Capa granulosa (CaGr): (Fig. 32.26)**

1. Células granulosas.
2. Células de Golgi.
3. Glomérulos cerebelosos.
4. Fibras trepadoras.
5. Axones de células de Purkinje.
6. Neuroglías.

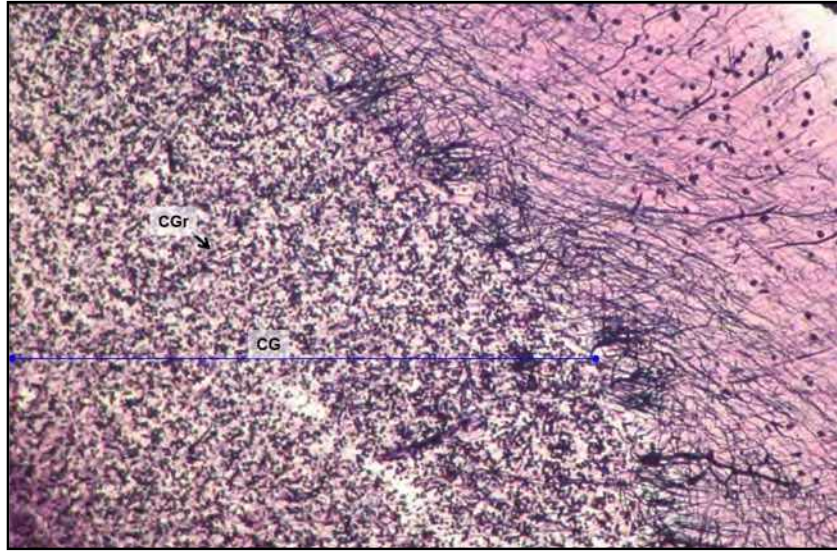


Fig. 32.26 Capa granulosa (CaGr) y sus células. Oro sublimado de Cajal 500x. (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

Sustancia blanca: (Fig. 32.27)

1. Fibras trepadoras.
2. Fibras musgosas.
3. Axones de células de Purkinje. (Fig. 32.27).

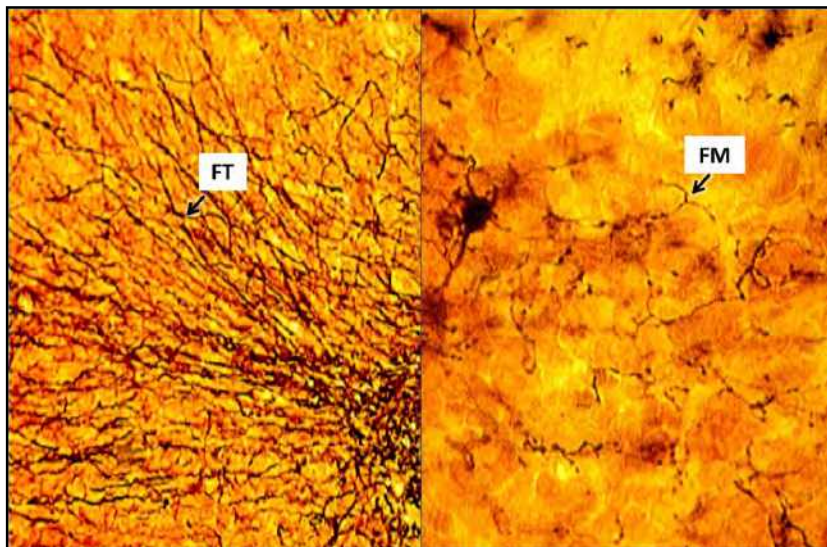


Fig. 32.27 Fibras trepadoras (FT) y fibras musgosas (FM). Cromato de plata. 200x (Boya Vegue).

En la figura 32.28 se presenta un esquema de integración en un corte de cerebelo.

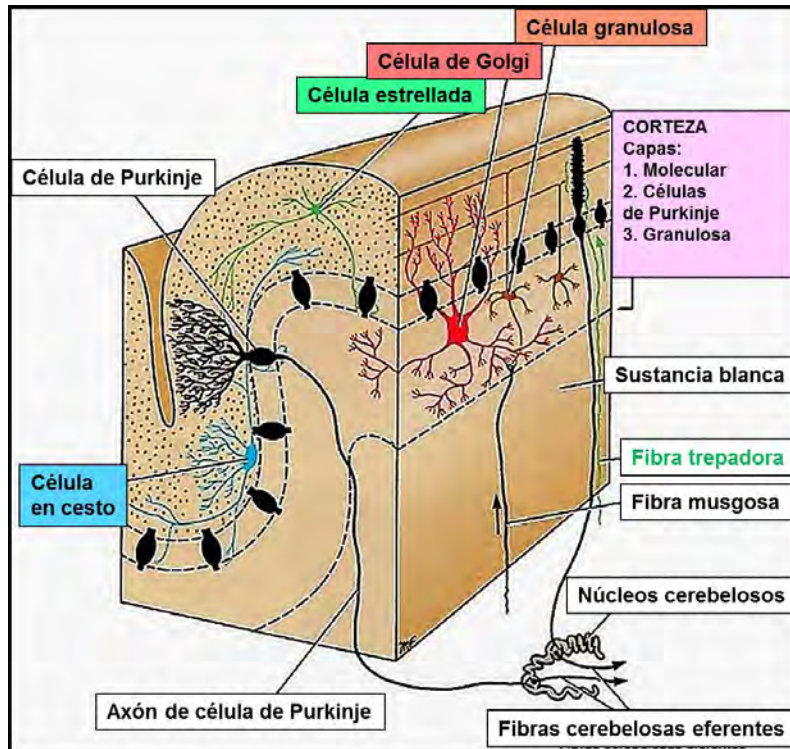


Fig. 32.28 Cerebelo. Corteza: se observan capas: molecular, de células de Purkinje y granulosa. Se señala la sustancia blanca con sus fibras trepadoras/musgosas y los núcleos cerebelosos. (blogspot.com).

**MÉDULA ESPINAL:** alojada en la columna vertebral.

Presenta:

**a. Sustancia blanca periférica** (cordones anterior, lateral y posterior).

**b. Sustancia gris interna:** *astas anteriores: motoras, intermedias: autónomas y posteriores: sensitivas.*

**Surcos ántero-laterales:** salen las *fibras motoras*.

**Surcos pósterio-laterales:** llegan las *raíces posteriores sensitivas*. Tiene *neuronas radicales* (somato-motoras y visceromotoras) y *neuronas interiores* (propias y cordonaes) (Fig. 32.29).

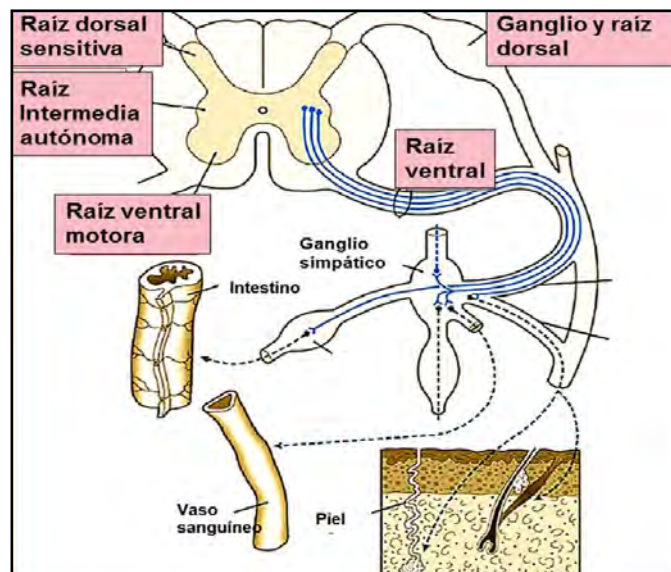
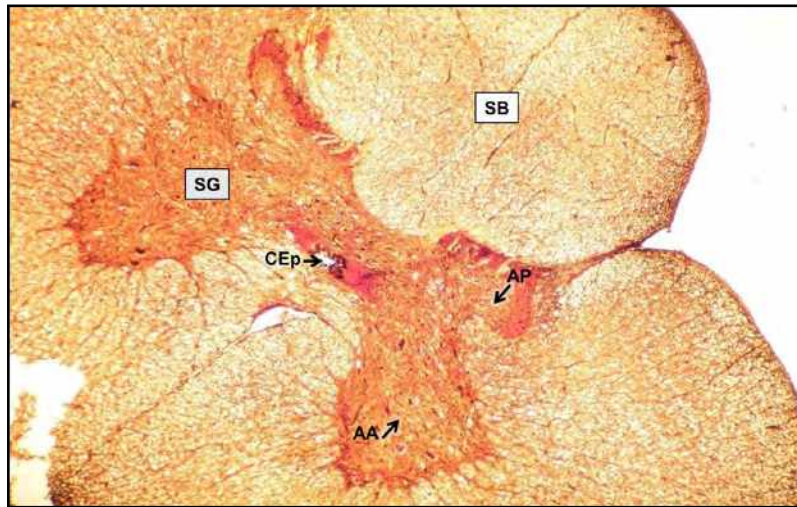


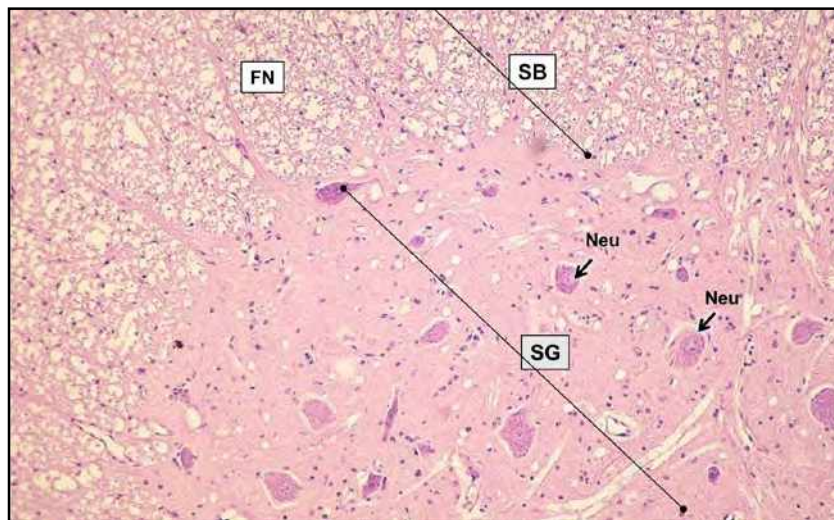
Fig. 32.29 Médula espinal (Carlson BM).

El *conducto endimario* es central, la *sustancia blanca* es periférica y la *sustancia gris* es central (mariposa) (Fig. 32.30).



**Fig. 32.30. Médula espinal (corte transversal).** Conducto endimario (CEp) central, *sustancia blanca* (SB) periférica (axones) y la *sustancia gris* (SG) en mariposa: *astas anteriores* (AA) y *posteriores* (AP) (cuerpos neuronales y *fibras nerviosas*). Nitrato de plata de Cajal 200x. (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

La **Figura 32.31** muestra las *motoneuronas del asta anterior* (Neu) y las células gliales (*sustancia gris*). En la *sustancia blanca* periférica hay *fibras nerviosas* (FN: axones).



**Fig. 32.31 Médula espinal (región anterior motora).** *Sustancia blanca* (SB) periférica (axones) y *sustancia gris* (SG) del asta anterior: *neuronas* (Neu), *núcleos de gliocitos* (NG), *fibras nerviosas* (FN) de fondo y *capilares sanguíneos* (CS). H-E 400x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

El *conducto endimario* (CEp) es central y está tapizado por el *glioepitelio endimario* (Fig. 32.32).

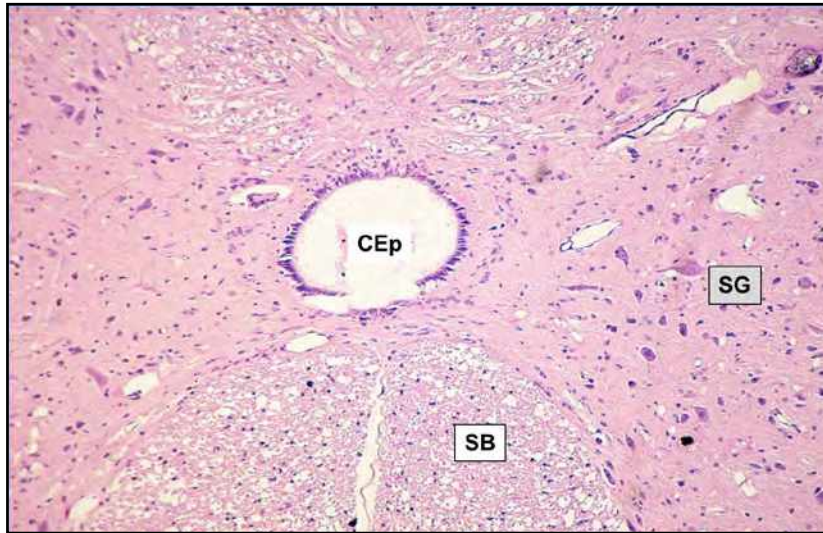


Fig. 32.32 Médula espinal. *Conducto ependimario* (CEp). Se ve sustancia gris (SG) y sustancia blanca (SB). H-E 500x (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

### Ganglios nerviosos (fig. 32.33)

a. **Ganglios sensitivos:** son formaciones ovoideas en el trayecto de las raíces posteriores con *neuronas pseudo-monopolares*. Las células satélites son reemplazadas por las *células de Schwann* que forman las *vainas de mielina*.

b. **Ganglios autónomos** (*simpáticos, parasimpáticos y entéricos*): presentan *somas de neuronas postsinápticas multipolares* que conducen impulsos nerviosos hacia músculo liso, miocardio y glándulas.

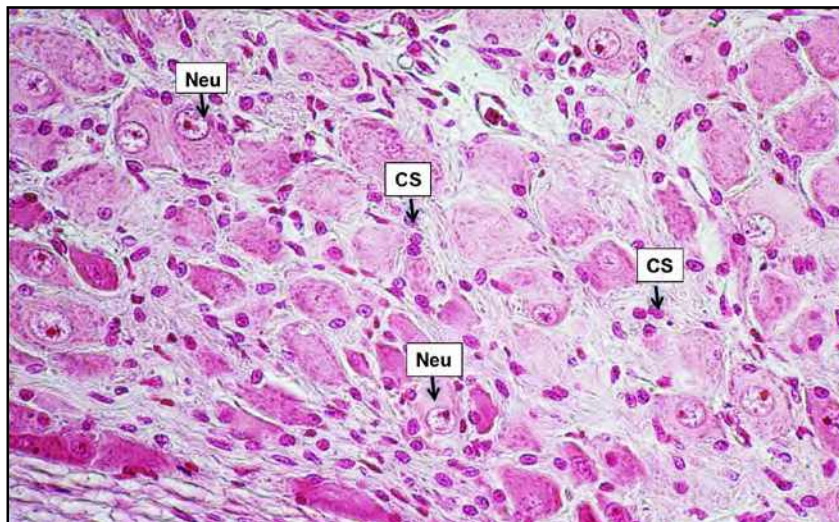


Fig. 32.33 Ganglio nervioso (retroperitoneal). Células satélites (CS) y neuronas (Neu) (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

**Nervios periféricos:** haces de fibras nerviosas mezcladas con conectivo (*epineuro-perineuro-endo-neuro*). La fibra nerviosa está rodeada por las *células de Schwann*. Sus somas neuronales están en el SNC o en los ganglios periféricos (fig. 32.34).

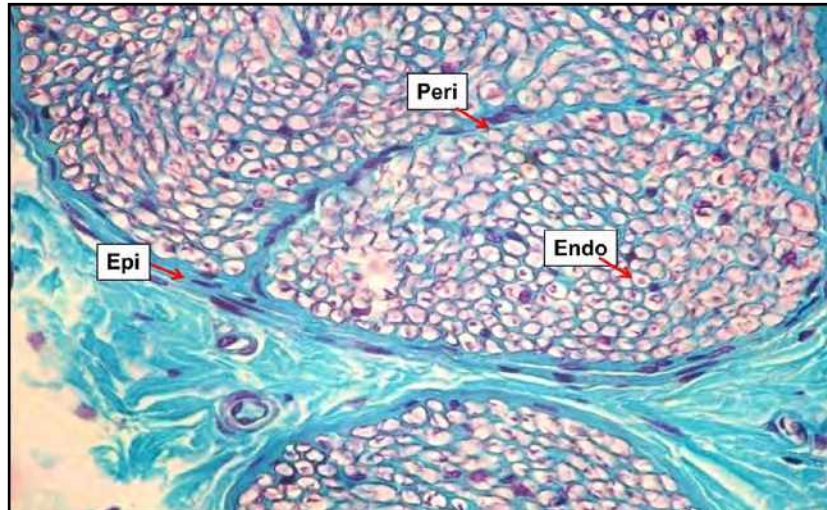


Fig. 32.34 Nervios. **Endoneuro:** envuelve los axones; **perineuro:** envuelve los haces de axones; **epineuro:** envuelve el nervio (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

## 2. Histopatología:

**A. Meningitis:** *inflamación de las meninges:* duramadre, aracnoides, piamadre.

*Etiología:* neumococo, meningococo, virus.

Meningitis aguda: con infiltrados de neutrófilos.

Meningitis crónica: con infiltrados a predominio mononuclear.

Presentan aumento de la vascularización (Fig. 32.35).

**B. Encefalitis:** *inflamación del encéfalo* ocasionada por virus o bacterias (Fig. 32.36).

*Etiología:* virus: virus herpes simple (VHS) y virus varicela zóster (VVZ), y en menor frecuencia, otros herpes virus como VHH6, VHH8, y virus de EpsteinBar.

Bacterias: Bartonella o Mycoplasma, Leptospira, Brucella, tuberculosis, Listeria, Rickettsia. Ocasionalmente: cryptococosis, histoplasmosis, blastomicosis o coccidioidomicosis

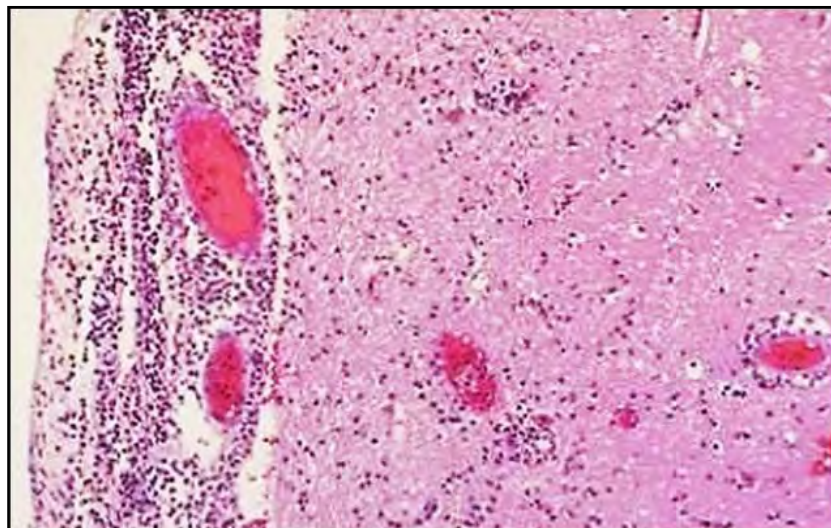


Fig. 32.35 Meningitis (slideshare).

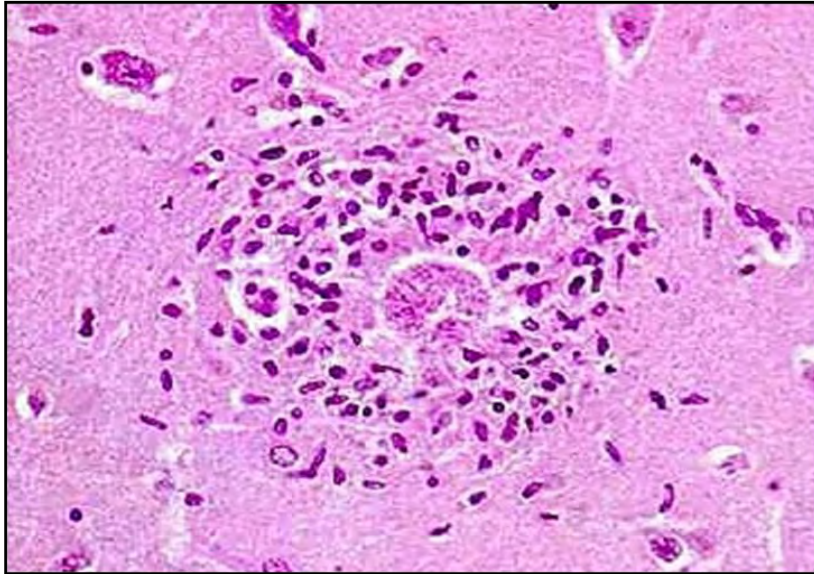


Fig. 32.36 Encefalitis (slideshare).

**C. Enfermedad de Alzheimer:** se desarrollan placas y ovillos neurofibrilares que producen muerte neuronal (Fig. 32.37).

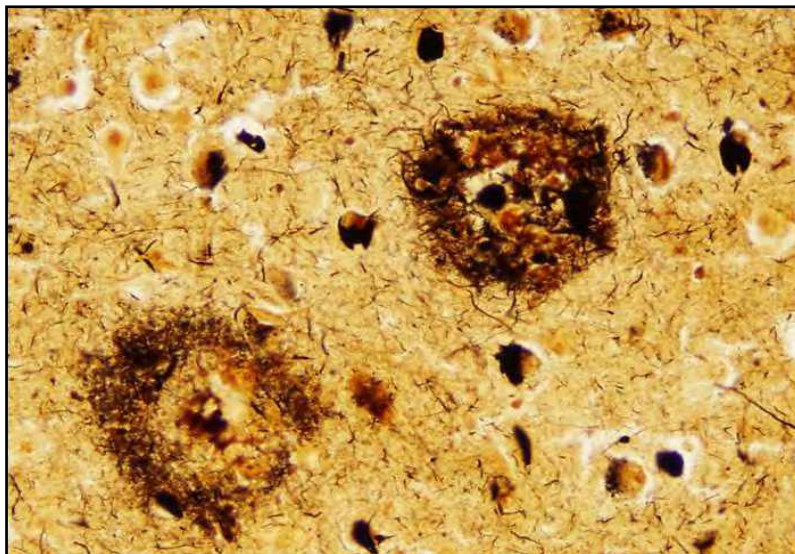


Fig. 32.37 Enfermedad de Alzheimer (Neuropathology).

**D. Esclerosis múltiple (EM):** se define como una enfermedad autoinmune progresiva que cursa con la aparición de lesiones inflamatorias focales (placas) en la sustancia blanca cerebral con desmielinización que afecta a los nervios (Fig. 32.38).

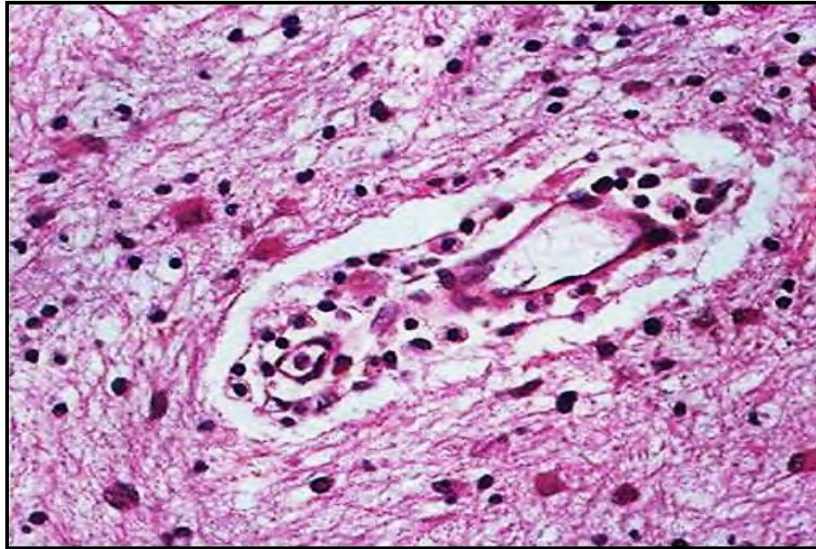


Fig. 32.38 Esclerosis múltiple: placas y desmielinización (iqb.es).

**E. Enfermedad de Parkinson (EP) (Fig. 32.39):** trastorno neurodegenerativo complejo y de presentación heterogénea. Se caracteriza por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas de la **sustancia negra** del mesencéfalo, así como la presencia de inclusiones intracelulares llamadas cuerpos de Lewy, que están formados por agregados insolubles de proteína alfa-sinucleína anormalmente plegada.

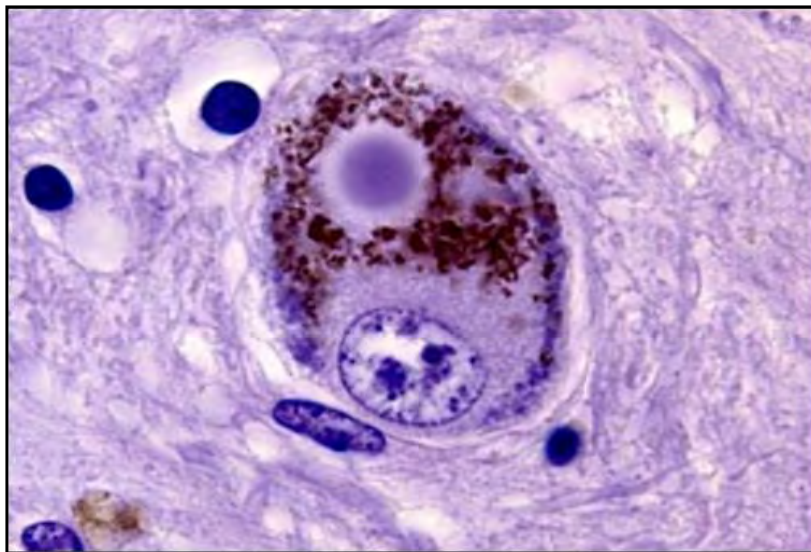


Fig. 32.39 Enfermedad de Parkinson: cuerpos de Lewy (Hidden Nature).

F. Neoplasias de SNC: clasificación adaptada de la OMS (2016):

**A. Tumores difusos astrocíticos y oligodendrogiales:**

Astrocitoma: difuso/anaplásico.

Glioblastoma.

Oligodendroglioma: común/anaplásico.

Oligoastrocitoma: común/anaplásico.

Astrocitoma pilocítico.

Astrocitoma de células gigantes subependimario.

**B. Tumores ependimarios:**



Subependimoma, ependimoma: común/anaplásico.

**C. Tumores del plexo coroideo:**

Papiloma del plexo coroideo: común/atípico, carcinoma del plexo coroideo.

**D. Tumores de la región pineal:** pineocitoma, tumor parenquimatoso pineal de diferenciación intermedia, pineoblastoma, tumor papilar de la región pineal.

**E. Tumores embrionarios:** meduloblastoma, tumor embrionario, meduloepitelioma, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, tumor rabdoide teratoide atípico.

**F. Tumores de los nervios craneales y paraespinales:** schwannoma común, melanocítico, neurofibroma.

**G. Tumores malignos periféricos de la vaina nerviosa:** meningiomas.

**H. Linfomas:**

Linfoma difuso de células *B* del SNC.

Linfoma de células *T* y *NK*.

Linfoma anaplásico.

Linfoma MALT de la duramadre.

**I. Tumores de células germinales:**

Germinoma.

Carcinoma embrionario.

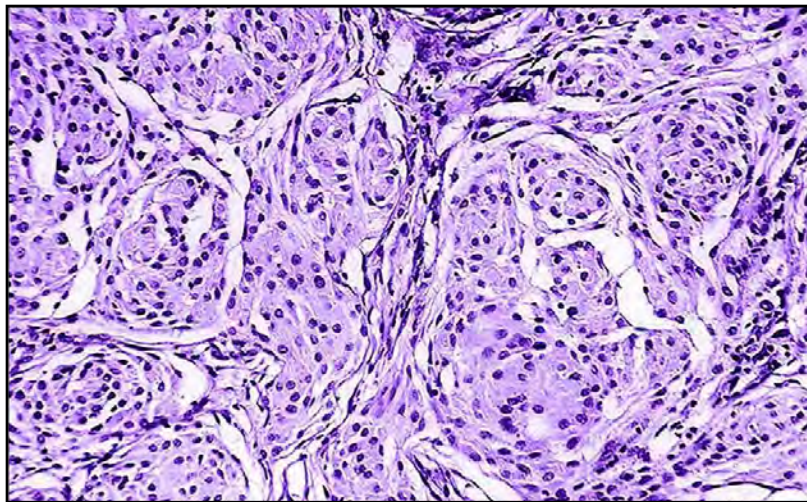
Coriocarcinoma.

Teratoma.

**H. Tumores de la región selar:**

Craniofaringioma.

**a. Astrocitoma:** proliferación de astrocitos (**fig. 32.40**). **Tipos:** *difuso:* fibrilar, protoplásmico (con degeneración quística y degeneración mucoide), gemistocítico (astrocitos con aspecto hinchado y citoplasma eosinófilo). *Anaplásico.*



**Fig. 32.40. Astrocitoma difuso (La Vanguardia).**

**b. Glioblastoma (GB):** el glioblastoma multiforme es el tumor cerebral primario del SNC más frecuente y más letal en la edad adulta. Está compuesto de células de gran variabilidad morfológica: bizarras, pleomórfas y multinucleadas; con actividad mitótica elevada; proliferación microvascular; hiperplasia endotelial; microtrombos intravasculares, y necrosis de carácter isquémico o en forma de pseudoempalizadas. La denominación multiforme se debe a la gran heterogeneidad que lo caracteriza con variados patrones y rasgos citológicos (**fig. 32.41**).

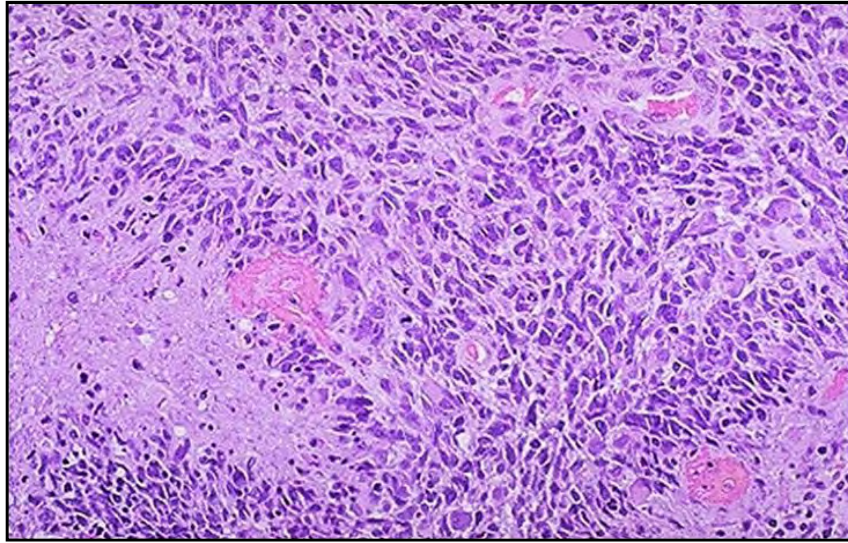


Fig. 32.41 Glioblastoma multiforme (Slideshare).

c. **Oligodendroglioma:** proliferación de oligodendrocitos que sintetizan mielina en el SNC (Fig. 32.42). Se caracterizan por tener células con núcleos redondos y ovals. Los halos perinucleares le dan el aspecto de “huevo estrellado”, y se considera un artificio de fijación. En las formas anaplásicas presentan notable pleomorfismo, anaplasia, necrosis y vasos tumorales con gran prominencia de las células endoteliales.

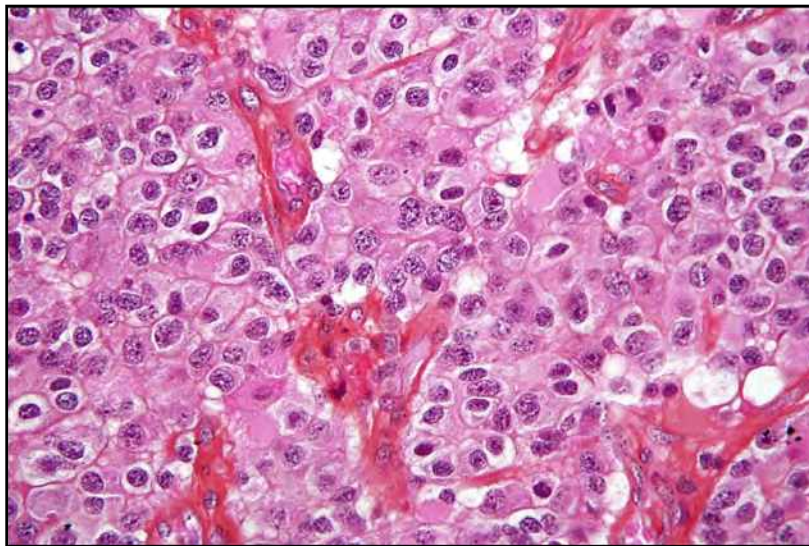


Fig. 32.42 Oligodendroglioma (Wikipedia).

d. **Ependimoma:** proliferación del epitelio ependimario. Son lesiones bien definidas que muestran quistes, hemorragias y calcificaciones. Histológicamente pueden ser bien diferenciados (variedades: celular, papilar, epitelial) o anaplásicos (Fig. 32.43).

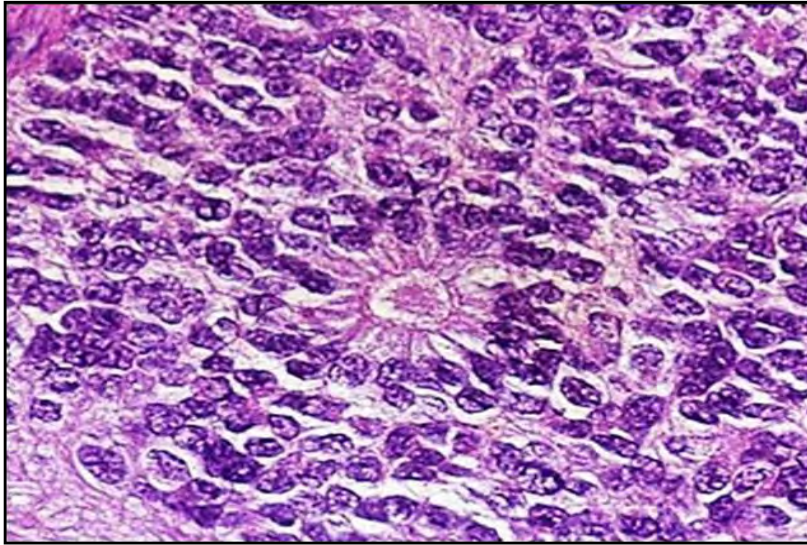


Fig. 32.43 Ependimoma (slideshare).

**e. Meduloblastoma:** tumor embrionario (Fig. 32.44). Es el tumor maligno más frecuente del SNC en pediatría. Tipos: clásico, nodular desmoplásico (nódulos con células tumorales mezcladas con áreas de menor densidad celular), melanótico, anaplásico (grandes células redondas).

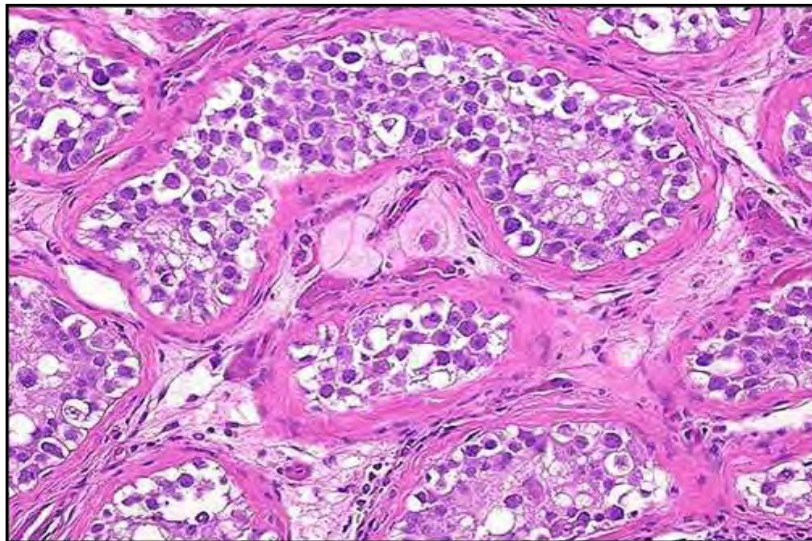


Fig. 32.44 Meduloblastoma (FEMEXER).

**f. Schwannoma:** tumor benigno neuroectodérmico que se desarrolla a expensas de la vaina de Schwann de nervios periféricos motores, sensitivos, simpáticos y craneales. Son tumores benignos muy homogéneos formados por células de Schwann. A nivel histológico se destaca la proliferación de células tumorales fusiformes con áreas densamente celulares (Antoni A) y áreas más laxas (Antoni B). En las zonas Antoni A hay áreas en las que los núcleos se disponen en empalizada formando los denominados cuerpos de Verocay. Las células tumorales siempre permanecen fuera del nervio de tal forma que el nervio queda en la periferia lo cual significa que la masa es fácilmente extirpable (Fig. 32.45).

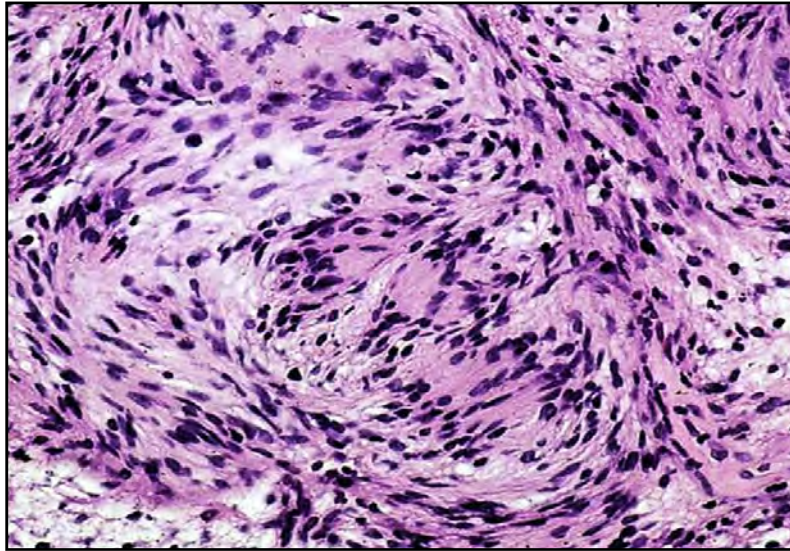


Fig. 32.45 Schwannoma (Elsevier).

**g. Meningioma:** proliferación de meninges (Fig. 32.46). Tipos: meningioma meningotelial, fibroblástico, transicional (mixto), psamomatoso, angiomaso, microquístico, secretor, linfoplasmacitoide y metaplásico.

El meningotelial tiene núcleos ovales uniformes y forman lóbulos rodeados por finos tabiques colágenos. Los fibrosos tienen células fusiformes paralelas que forman haces en una matriz de colágeno o reticulina. Los transicionales tienen características de ambos y son frecuentes los cuerpos de psamoma y los remolinos.

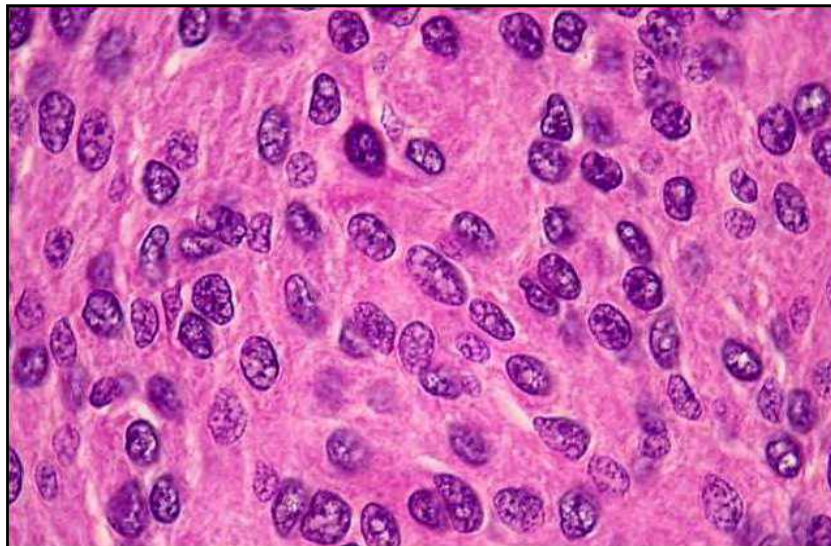


Fig. 32.46 Meningioma meningotelial (anatpat.unicamp).

## Referencias

- Cónsole GM, Vidal AS. Atlas de Histología. Ed. Journal, 2016.

- Cónsole GM. Glándula hipofisaria: morfología normal y patológica. Pituitary gland: normal and pathologic morphology. EDULP-Red Universidades Nacionales (REUN), 2017.
- De Robles P et al. Worldwide incidence and prevalence of primary brain tumors: a systematic review and meta-analysis. *Neuro Oncol* 17(6):776-83, 2015.
- Gartner LP *Histología básica*. Ed. Elsevier.
- Kitahara CM et al. Association between adult height, genetic susceptibility and risk of glioma. *Int J Epidemiol* 41(4):1075-85, 2012.
- Louis DN et al. 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131(6):803-20, 2016.
- Masui K, Cloughesy TF, Mischel PS. Molecular pathology in adult high-grade gliomas: from molecular diagnostics to target therapies. *Neuropathol Appl Neurobiol* 38(3):271-91, 2012.
- McCarthy BJ et al. Risk factors for oligodendroglial tumors: a pooled international study. *Neuro Oncol* 13(2):242-50, 2011.
- Ricard D et al. Primary brain tumors in adults. *Lancet* 379:1984-96, 2012.
- Robbins. *Patología humana*. Ed. Elsevier.
- Ross- Pawlina. *Histología. Texto y Atlas*. Ed. Panamericana.
- Sobotta-Welsch. *Histología*. Ed. Panamericana.
- Sternberg SS. *Histology for Pathologists*. Ed. Raven Press.
- Stevens A, Lowe J. *Texto y Atlas de Histología*. Ed. Mosby.
- The Interphone Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the Interphone international case-control study. *Int J Epidemiol* 39(3):675-94, 2010.

PRINCIPALES ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

ENFERMEDADES DE SISTEMA NERVIOSO CENTRAL:

1. Inflammatorias:

Encefalitis: *inflamación del encéfalo* ocasionada por virus o bacterias. Cuando es leve los síntomas son parecidos a los de la gripe, mientras que en los casos graves puede presentar: fiebre súbita, cefaleas, somnolencia, confusión, convulsiones, vómitos (Fig. 34.1).



Fig. 33.1 Encéfalo (slideshare).

Meningitis: *inflamación de las meninges*: duramadre, aracnoide, piamadre. Etiología: neumococo, meningococo, virus. Presenta fiebre, vómitos y rigidez de nuca (Fig. 34.2).

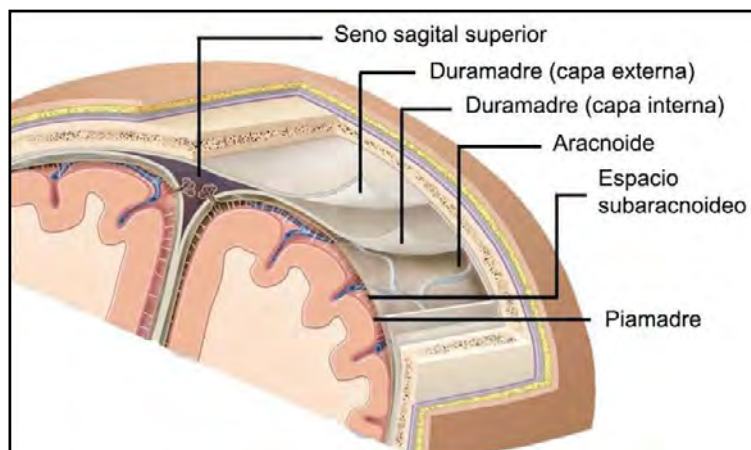


Fig. 33.2 Meninges (psicoactiva).

**2. Enfermedad de Huntington (EH):** *trastorno neurológico hereditario* con defecto genético en el *cromosoma 4* que codifica una proteína denominada *huntingtina (Htt)*. La degeneración de las células neuronales ocurre especialmente en el núcleo caudado y putamen. La EH es una enfermedad que afecta los movimientos involuntarios, la cognición y las emociones. Los síntomas de la EH varían mucho de una persona a otra, incluso dentro de la misma familia. La **figura 34.3** muestra lesiones del núcleo caudado y putamen.

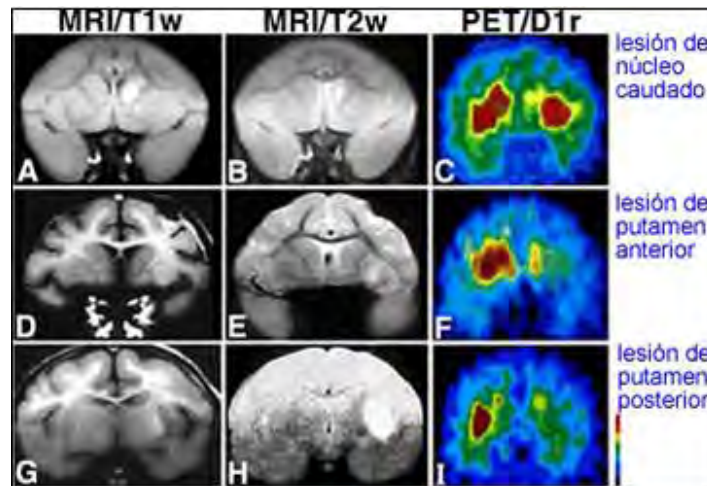


Fig. 33.3 Enfermedad de Huntington (hipocampo.org).

**3. Enfermedad de Alzheimer (EA):** es una *alteración neurodegenerativa* de evolución lenta con deterioro cognitivo y trastornos conductuales. Presenta pérdida progresiva de la memoria, incapacidad para incorporar nuevos datos, alteraciones del lenguaje y falta de orientación espacial. Es la forma más común de *demencia*. Es incurable, terminal y aparece con mayor frecuencia en personas de más de 65 años de edad.

En la histopatología se detectan *placas amiloides* (proteína  $A\beta$  amiloide) y *ovillos neurofibrilares* (ver cap. 7). Hay aumento de las hendiduras y surcos cerebrales, asociado a un menor volumen cerebral por pérdida de la masa neuronal. Los pacientes con EA presentan reducción de colinacetyltransferasa (CAT) y acetilcolina (Ach) en **hipocampo** y **neocórtex** (90% menor a lo normal). La causa de la enfermedad de Alzheimer permanece desconocida, aunque las últimas investigaciones parecen indicar que están implicados procesos de tipo priónico (**fig. 34.4**).

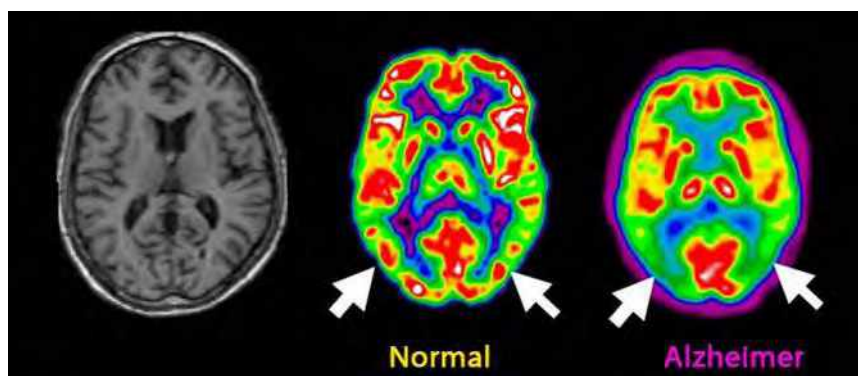


Fig. 33.4 Enfermedad de Alzheimer (EA) en la RM (afaga.com).

**4. Síndrome de enclaustramiento (SE):** se debe a una *lesión en el tronco cerebral*. El paciente está despierto, pero sufre de parálisis de casi todos los músculos voluntarios del cuerpo y no puede comunicarse

o moverse. Presenta una apertura ocular sostenida, cuadriplejía o cuadriparesia, anartria, funciones cognitivas conservadas y un código primario de comunicación que usa los movimientos oculares verticales o el parpadeo. Las causas más frecuentes son vasculares o traumáticas (lesiones del tronco cerebral, daño/oclusión de la arteria basilar o vertebral, o compresión de los pedúnculos cerebrales). Otras causas menos frecuentes son: lesión mesencefálica, hemorragia subaracnoidea, espasmo vascular de la arteria basilar, tumor del tronco cerebral, mielínolisis central pontina (fig. 34.5).

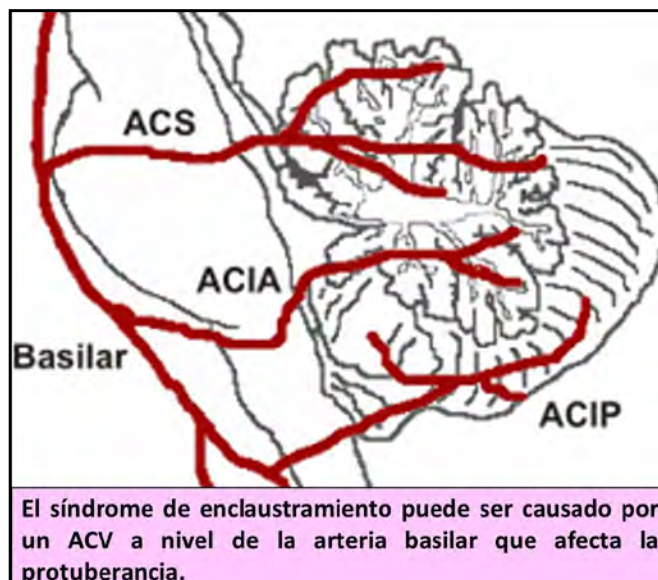


Fig. 33.5 Síndrome de enclaustramiento (web).

**5. Esclerosis múltiple (EM) o esclerosis de placas:** es una enfermedad neurológica crónica autoinmune caracterizada por *lesiones desmielinizantes axonales*. Es una de las principales causas de discapacidad neurológica de origen no traumático en adultos jóvenes, principalmente mujeres, afectando a 2.5 millones de personas en el mundo.

La causa de la enfermedad es desconocida, aunque se sabe que el desarrollo de ella se asocia con una serie de factores tales como infecciones virales, parasitosis, tabaquismo, deficiencia de vitamina D y toxinas ambientales.

La EM se caracteriza por una *infiltración linfocítica* que produce daño en la *mielina axonal*. Inicialmente la inflamación es transitoria y es seguida de una remielinización variable, de forma tal que el comienzo de la enfermedad suele caracterizarse por períodos de disfunción neurológica seguidos de una recuperación total. Sin embargo, a medida que avanza, los cambios patológicos predominantes consisten en un aumento importante de la actividad microglial, con proliferación astrocítica, gliosis y neurodegeneración que lleva a la acumulación progresiva de discapacidad.

En estado normal, existe una barrera entre el SNC llamada *barrera hematoencefálica*, que está formada por células endoteliales vasculares. Por causas desconocidas, en los pacientes de EM esta barrera no funciona bien, y las células T autorreactivas la cruzan. A partir de este momento, estas células T van a atacar la mielina, produciendo una *desmielinización*.

El cuadro clínico de la EM es muy heterogéneo e incluye un amplio espectro de síntomas, pudiendo encontrar pacientes con manifestaciones neurológicas leves hasta casos con una enfermedad rápidamente progresiva y discapacitante. Se distinguen formas recurrentes y progresivas con discapacidad acumulativa.

Se diagnostica cuando en la evaluación neurológica se encuentran síntomas y signos compatibles con lesiones desmielinizantes en la resonancia magnética (RM). El tratamiento consiste en la rehabilitación (fig. 34.6).





Fig. 33.6 Esclerosis múltiple (EM) (ADAM).

**6. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA):** *enfermedad neurodegenerativa de tipo neuromuscular*. Se origina cuando las **motoneuronas** disminuyen gradualmente su funcionamiento y mueren, con lo que se provoca una **parálisis** muscular progresiva de pronóstico mortal: en sus etapas avanzadas, los pacientes sufren una parálisis total que se acompaña de una exaltación de los reflejos tendinosos por pérdida de los controles musculares inhibitorios (**cuadro 34.1**).

Cuadro 33.1: Zonas afectadas en ELA

Zona afectada	Neurona motora superior	Neurona motora inferior
Bulbar	Lesión tronco cerebral → Lesión neuromuscular →	ACV, tumor, esclerosis múltiple Miastenia gravis, atrofia muscular bulboespinal
Cervical	Mielopatía cervical	Neuropatía motora multifocal Radiculopatía musculo-específica Atrofia muscular bulboespinal
Lumbosacra	Mielopatía torácica	Radiculopatía lumbosacra

Entre las hipótesis que pretenden explicar el origen de ELA se destacan los agentes virales, la disfunción del sistema inmunitario, la herencia genética, la exposición a sustancias tóxicas, los desequilibrios metabólicos y la desnutrición. Se ha detectado defecto en la proteína llamada **ubiquitina 2 (Ub2)**, encargada de degradar y reciclar otras proteínas. También se documentan defectos en el procesamiento del ARN y la acumulación de agregados proteicos en las células nerviosas. Las mutaciones de varias proteínas que se unen al ARN serían responsables de la enfermedad. Mediante las funciones realizadas en el núcleo y el citoplasma, estas proteínas que se unen al ARN determinan la degradación del mismo. Se diagnostica a partir de los antecedentes de debilidad indolora y progresiva junto con disfunción de las neuronas motoras superiores e inferiores. No existen pruebas diagnósticas específicas, pero la electromiografía y las pruebas genéticas pueden apoyar el diagnóstico. La debilidad muscular implica dificultad a la hora de andar y la dificultad de coordinación en alguna de sus extremidades (**g. 34.7**).

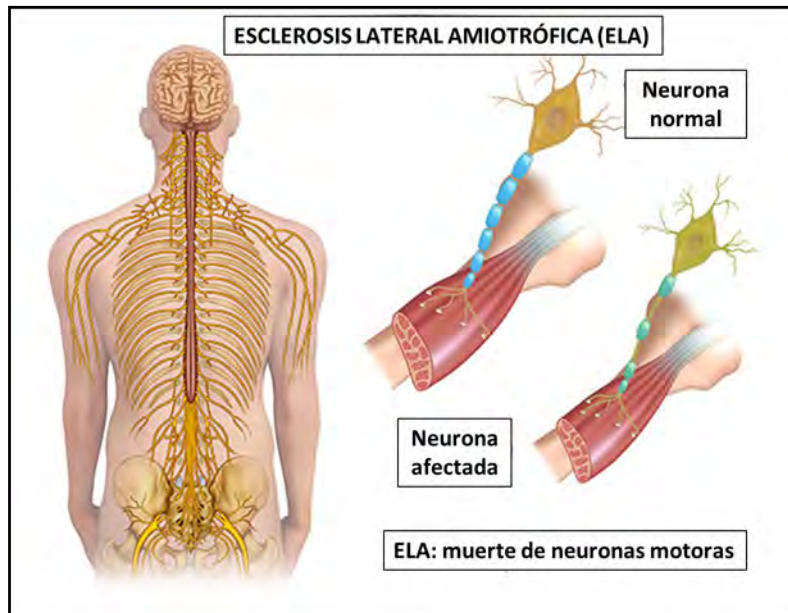


Fig. 33.7 Esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (Urban Físio).

El debilitamiento y la parálisis terminan por provocar problemas para masticar, tragar y respirar. Aparecen movimientos musculares anormales: espasmos, sacudidas, calambres o debilidad, o una anormal pérdida de masa muscular o de peso corporal. El avance de la enfermedad suele ser irregular. A veces, avanza muy lentamente, desarrollándose a lo largo de los años y teniendo períodos de estabilidad.

Para el tratamiento debe trabajar un equipo multidisciplinario y la mayoría de las indicaciones son para tratar los síntomas. Dos medicamentos con beneficios modestos son *riluzole*, antagonista del receptor de glutamato y *edaravone*, atrapador de radicales libres. Se están estudiando otras muchas estrategias terapéuticas, entre ellas las células madre.

**7. Epilepsia:** enfermedad provocada por un *desequilibrio en la actividad eléctrica de las neuronas* de alguna zona del cerebro (Fig. 34.8). Se caracteriza por uno o varios trastornos neurológicos que dejan una predisposición a padecer convulsiones recurrentes, que suelen dar lugar a consecuencias neurobiológicas, cognitivas y psicológicas.

Una convulsión, crisis epiléptica o comicial es un evento súbito y de corta duración, caracterizado por una actividad neuronal anormal y excesiva o bien sincrónica en el cerebro. Las crisis epilépticas suelen ser transitorias, con o sin disminución del nivel de conciencia, con o sin movimientos convulsivos y otras manifestaciones clínicas.

Pueden originarse en lesiones cerebrales de cualquier tipo (traumatismos craneales, secuelas de meningitis, tumores, etc), pero en muchos casos no hay ninguna lesión, sino únicamente una predisposición de origen genético a padecer las crisis. Cuando no hay una causa genética o traumática identificada, se le llama *epilepsia idiopática*, y los genes desempeñan un papel de *modulación* del riesgo de que ocurra un episodio y también en la respuesta al tratamiento.

Durante el desarrollo cortical, las células cerebrales adquieren mutaciones somáticas que pueden estar implicadas en diversos trastornos del desarrollo neurológico. Cada vez hay más pruebas de que las mutaciones somáticas del cerebro conducen a una forma esporádica de trastornos epilépticos con etiología desconocida previamente. En particular, se sabe que la malformación de los desarrollos corticales, ganglioglioma asociados con la epilepsia intratable y la epilepsia focal no lesional son atribuibles a mutaciones somáticas cerebrales en los genes de la vía **mTOR** y otros.

Para diagnosticar la epilepsia se requiere conocer los antecedentes personales/familiares y, se corrobora con un *electroencefalograma* (EEG).

El tratamiento consiste en la administración de medicamentos anticonvulsivos. Las *benzodiazepinas* generan un buen pronóstico en el control de esta enfermedad. En los casos refractarios, se apela a otros métodos, entre los cuales se incluye la cirugía.

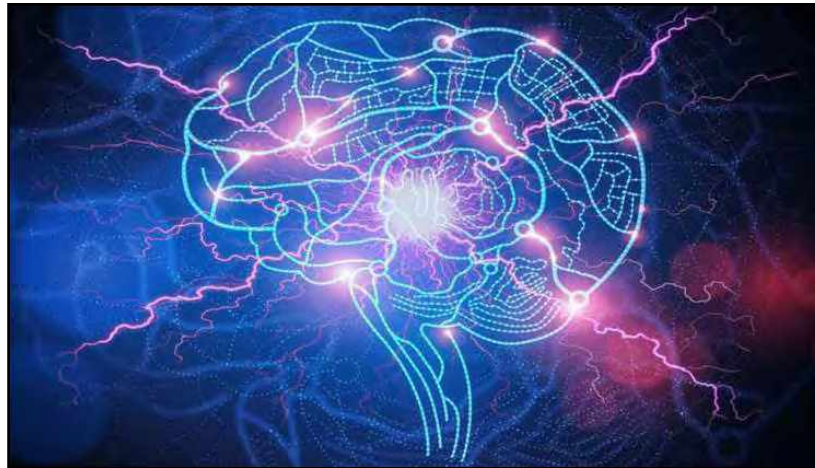


Fig. 33.8 Epilepsia (md.saude).

**8. Anencefalia:** defecto en la fusión de varios sitios de cierre del tubo neural en el proceso de neurulación.

Cuando el extremo encefálico del tubo neural no logra cerrarse, 23° y 26° día del embarazo, se produce una *malformación cerebral congénita caracterizada por la ausencia parcial o total del cerebro, cráneo y cuero cabelludo*. En estas condiciones, los recién nacidos son inconscientes, ciegos, sordos, e insensibles al dolor. La actividad suele reducirse a la respiratoria y a la presencia de algunos reflejos elementales. El tronco del encéfalo está desarrollado en un 25% de los casos.

La expectativa de vida al nacer es solo de unos pocos días u horas. Se desconocen las causas de la anencefalia. Investigaciones recientes incluyen dentro de las posibles causas ingesta de drogas antiepilépticas durante el embarazo, agresión mecánica, contacto con pesticidas, radiación, deficiencia en factores de transcripción involucrados en el cierre del tubo neural asociada a **niveles bajos de ácido fólico** y **anomalías cromosómicas** del tipo aneuploidía o trisomía (fig. 34.9).

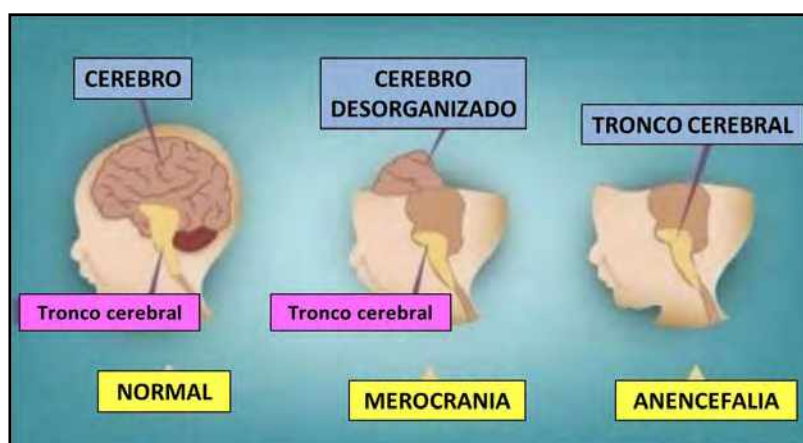


Fig. 33.9 Anencefalia (slideshare).

**9. Accidente cerebrovascular (ACV):** ocurre cuando un *vaso sanguíneo es bloqueado por una trombosis o cuando se rompe*, lo que causa una *firación de sangre al cerebro: ACV isquémico o hemorrágico*. Sin suficiente oxígeno y sangre, se produce muerte neuronal (fig. 34.10).

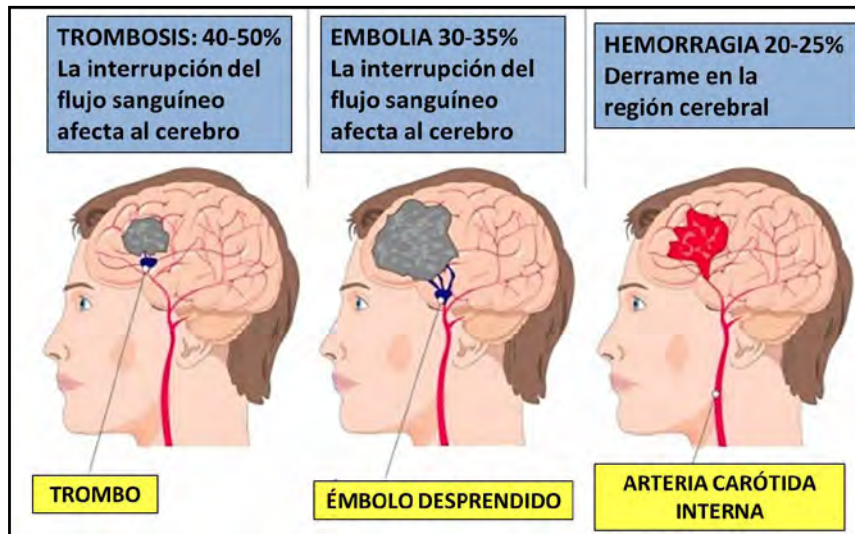


Fig. 33.10 Accidente cerebrovascular (ACV) (ictus).

**10. Neoplasias del SNC:** representan el 2% de todas las neoplasias. Parecen ser cada vez más frecuentes, no tanto por un verdadero incremento en su incidencia, sino por el incremento en la expectativa de vida de la población en general y por los avances tecnológicos que permiten un diagnóstico más oportuno.

Constituyen un grupo heterogéneo que incluye lesiones diferenciadas y benignas, como los *meningiomas*, hasta lesiones altamente invasivas e indiferenciadas, como el *glioblastoma multiforme* (GBM). Los avances recientes en genómica y proteómica han permitido un mejor entendimiento de la biología de estos tumores, lo cual tiene el potencial de mejorar el pronóstico de los pacientes, pues permite diseñar tratamientos específicos (Fig. 3.11).



Fig. 33.11 Neoplasia cerebral (123RF).

**Clasificación adaptada de la OMS de los tumores primarios del SNC (2016):**

**A. Tumores difusos astrocíticos y oligodendrogiales:**

- Astrocitoma: difuso/anaplásico
- Glioblastoma
- Oligodendroglioma: común/anaplásico
- Oligoastrocitoma: común/anaplásico
- Astrocitoma pilocítico

Astrocitoma de células gigantes subependimario

**B. Tumores ependimarios:**

Subependimoma, ependimoma: común/anaplásico

**C. Tumores del plexo coroideo:**

Papiloma del plexo coroideo: común/atípico, carcinoma del plexo coroideo

**D. Tumores de la región pineal:** pineocitoma, tumor parenquimatoso pineal de diferenciación intermedia, pineoblastoma, tumor papilar de la región pineal

**E. Tumores embrionarios:** meduloblastoma, tumor embrionario, meduloepitelioma, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, tumor rabdoide teratoide atípico

**F. Tumores de los nervios craneales y paraespinales:** schwannoma común, melanocítico, neurofibroma

**G. Tumores malignos periféricos de la vaina nerviosa:** meningiomas

**H. Linfomas:**

Linfoma difuso de células B del SNC

Linfoma de células T y NK

Linfoma anaplásico

Linfoma MALT de la dura

**I. Tumores de células germinales:**

Germinoma

Carcinoma embrionario

Coriocarcinoma

Teratoma

**H. Tumores de la región selar:**

Craniofaringioma

Tumor granular de la región selar

Oncocitoma de células en huso

**Otras clasificaciones**

Tumores neuronales y mixtos gliales-neuronales

Tumores melanocíticos

Tumores histiocíticos

Tumores mesenquimales

**Tumores metastásicos**

**Clínica:** cefaleas, convulsiones, alteraciones visuales, vómitos, cambios de personalidad y capacidad mental. Se diagnostican mediante tomografía computarizada (TC) contrastada, resonancia magnética (RM) y biopsia.

**11. Parálisis (§. 34.12)**

**A. Paraplejía:** *parálisis de la parte inferior del cuerpo*. Normalmente es resultado de una lesión medular o de una enfermedad congénita como la *espina bífida*. Una polineuropatía puede tener también como consecuencia una paraplejía. Causas:

a. *Traumática:* lesión medular grave: sección o compresión de la médula espinal, usualmente por fragmentos de una fractura vertebral o un traumatismo obstétrico en los niños o una bala, por ejemplo.

b. *Tumores:* compresión crónica de la médula.

c. *Mielitis transversa.*

d. *Esclerosis múltiple.*

Un efecto secundario común de la paraplejía es la *espasticidad*, un trastorno motor del sistema nervioso con rigidez y acortamiento muscular.

**B. Tetraplejía (cuadruplejía):** *parálisis total o parcial de brazos y piernas causada por un daño en la médula espinal, específicamente en alguna de las vértebras cervicales.* Cuando se produce el trauma, es irreversible aunque no se descarta el uso de células madre.



Fig. 33.12 Cuadruplejía y paraplejía (actualidad medica).

## ENFERMEDADES DE SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

### 1. Neuropatías (Fig. 34.13)

**A. Polineuropatías:** procesos simétricos, generalizados y de instauración gradual que *afecta a varios nervios periféricos*. Sus causas son múltiples:

1. Enfermedades sistémicas.
2. Tóxicos y fármacos.
3. Trastornos congénitos del metabolismo.
4. Hereditarias sensitivo-motoras.
5. Enfermedades desmielinizantes.
6. Causas múltiples: polineuropatía diabética y tóxico-carenciales (alcohólicos).

Hasta el 50% de los pacientes con diabetes desarrollan neuropatía diabética y aproximadamente el 20% desarrollan dolor neuropático que puede suponer una gran carga para la vida de las personas con mayores tasas de desempleo, trastornos de salud mental y comorbilidades físicas.

Los estudios han sugerido que los pacientes con variantes de canales de sodio dependientes de voltaje pueden tener un mayor riesgo de desarrollar *dolor neuropático* en presencia de un desencadenante de la enfermedad como la diabetes.

Un grupo importante de polineuropatías (polirradiculopatías) son las desmielinizantes *inflamatorias: síndrome de Guillain-Barré*.

Otras causas: amiloidosis, vasculitis, uremia, porfia, disproteinemias, hemopatías (leucemias, policitemia vera), hipotiroidismo, virus de la hepatitis, neurotoxicidad por tóxicos (plomo) y fármacos (vincristina, fenitoína, piridoxina, isoniazida, amiodarona, cis-platino, nitrofurantoína, metronidazol o talidomida, entre otros).

El curso de la enfermedad (agudo, subagudo, crónico) y el patrón de afectación (sensitivo, sensitivo-motor, motor) dependerán de la causa.

**Trastornos sensitivos:** suelen ser la primera manifestación clínica. El paciente aqueja disestesias (hormigueo, pinchazos “como agujas”, quemazón), debido a la afectación de fibras finas nerviosas. Al principio se presentan a nivel distal (puntas de los dedos, planta del pie), para progresar posteriormente con un patrón centrípeto de forma simétrica con distribución en “guante” y en “calcetín”. Si se afectan las fibras propioceptivas aparecerá dificultad de la marcha por ataxia sensitiva.

**Trastornos motores:** se pierden los reflejos osteotendinosos de estiramiento, inicialmente los aquileos, luego los rotulianos. La debilidad se localiza principalmente en los músculos extensores del pie (debilidad a la dorsiflexión).

**Trastornos autonómicos:** alteración de las fibras vegetativas que condiciona síntomas como hipotensión ortostática, impotencia, síntomas miccionales o trastornos de la sudoración.

**B. Mononeuropatías:** alteraciones focales de un solo tronco nervioso. Su causa es local Son compresivas o traumáticas. Algunos ejemplos típicos son: síndrome del túnel carpiano (n. mediano), parálisis del n. radial, parálisis del n. ciático poplíteo externo (a la altura de la cabeza del peroné) y parálisis del n. femoral (enfermedades pélvicas y del m. psoas). En otros casos es idiopática (parálisis facial de Bell).

**C. Mononeuritis múltiple:** la causa más frecuente es la diabetes. Otras causas: vasculitis: ej.: panarteritis nudosa, artritis reumatoide, lupus, enfermedad mixta del tejido conjuntivo, crioglobulinemia, Sjögren, sarcoidosis, amiloidosis y lepra.

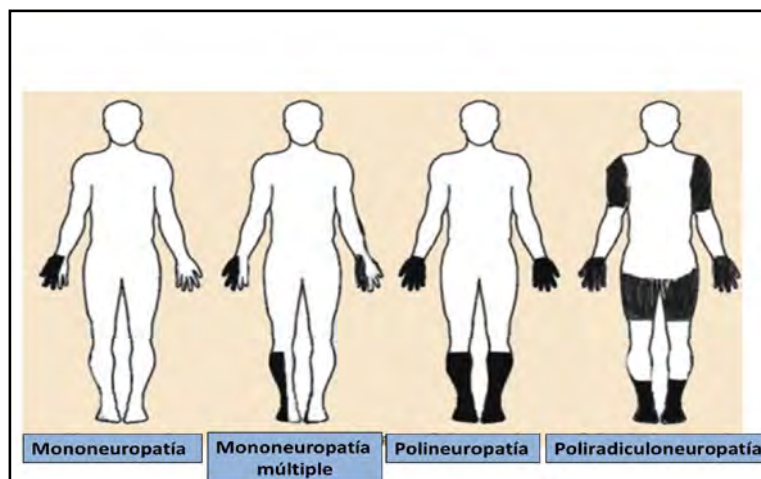


Fig. 33.13 Neuropatías (science).

#### D. Síndrome de Guillain-Barré (Fig. 34.14).

Es la forma más frecuente de **polineuropatía desmielinizante aguda**. En dos tercios de los casos el paciente tiene antecedente de una infección viral intestinal o respiratoria: CMV, EBV. Otros antecedentes: gastroenteritis por *C. jejuni*, lupus y linfoma. Se produce desmielinización por un mecanismo autoinmune celular y humoral (anticuerpos antigangliósido), que es segmentaria, multifocal y afecta sobre todo al tramo proximal de las raíces nerviosas (poliradiculoneuritis).

**Clínica:** presenta **tetraparesia flácida con arreflexia de rápida progresión** (máximo en un mes). En la mitad de los casos cursa con una **parálisis ascendente** desde los miembros inferiores. En un 50% de los casos hay **paresia facial bilateral**. La parálisis puede llegar a ser total y hacer preciso el soporte ventilatorio mecánico. Suele haber parestesias distales iniciales pero los síntomas sensitivos son mínimos. El proceso puede afectar al sistema nervioso autónomo (taquicardia, hipertensión, hipotensión postural). Los síntomas comienzan a mejorar a las 2-4 semanas. En el 50% de los casos quedan secuelas, aunque la recuperación es muy buena en la mayoría.

**Diagnóstico:** se sospechará siempre un síndrome de Guillain-Barré ante un paciente con **tetraparesia flácida y arreflexia de rápida evolución**. En el LCR es típica la disociación albúmino-citológica; las

células son menores de 10 por ml y las proteínas pueden ser normales durante la primera semana de enfermedad. El diagnóstico se confirma con el estudio neurofisiológico.

**Tratamiento:** si el paciente es diagnosticado en las dos primeras semanas de enfermedad se tiende a utilizar plasmaféresis y luego de las dos primeras semanas se trata con gammaglobulina humana intravenosa (0,4 g/Kg/día/5 días).

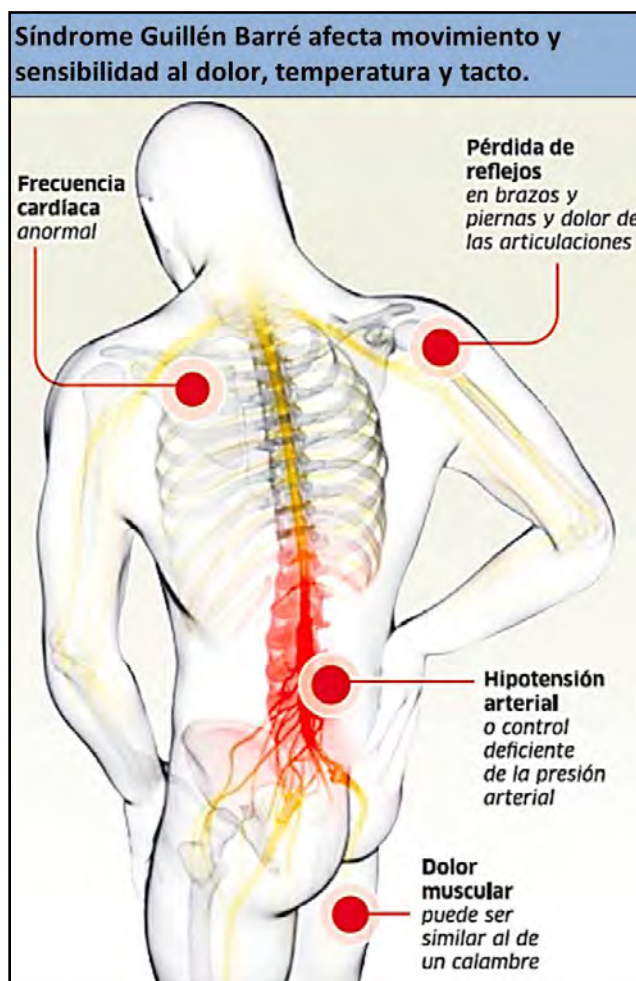


Fig. 33.14 Síndrome de Guillén Barré (science).

**Parálisis facial de Bell (fig. 34.15):** es más frecuente y tiene peor pronóstico en diabéticos, hipertensos y en mujeres alrededor del parto. Su causa es desconocida, aunque uno de los mecanismos más probables es el de una *infección viral*.

El cuadro tiene un comienzo agudo. A veces se puede preceder de dolor retroauricular. Se produce una *parálisis de todos los músculos de la mímica facial del lado afectado*. El ojo no puede ser cerrado al estar paralizado el músculo orbicular, por lo que al intentarlo se puede observar cómo el globo ocular asciende quedando la esclerótica visible en la hendidura palpebral.

Si la lesión se localiza en el conducto facial el paciente presentará hipogeusia o ageusia (alteración del gusto) en los dos tercios anteriores de la hemilengua ipsilateral, por lesión de la cuerda del tímpano. El 80% de los pacientes se recupera totalmente en 2 meses.

Cuando quedan secuelas, además del déficit motor pueden aparecer ciertos fenómenos debidos a reinervación aberrante del nervio, como sincinesias motoras, "lágrimas de cocodrilo" (al masticar se produce lagrimeo), dolor facial óseo y espasmo tónico hemifacial. Otra complicación, importante, es la aparición de úlceras corneales por lagofthalmos.



El tratamiento se hace con corticoides y complejo vitamínico B. Posiblemente, el mejor tratamiento sea la protección ocular, con lágrimas artificiales y oclusión del ojo afectado durante el sueño y protección durante el día.

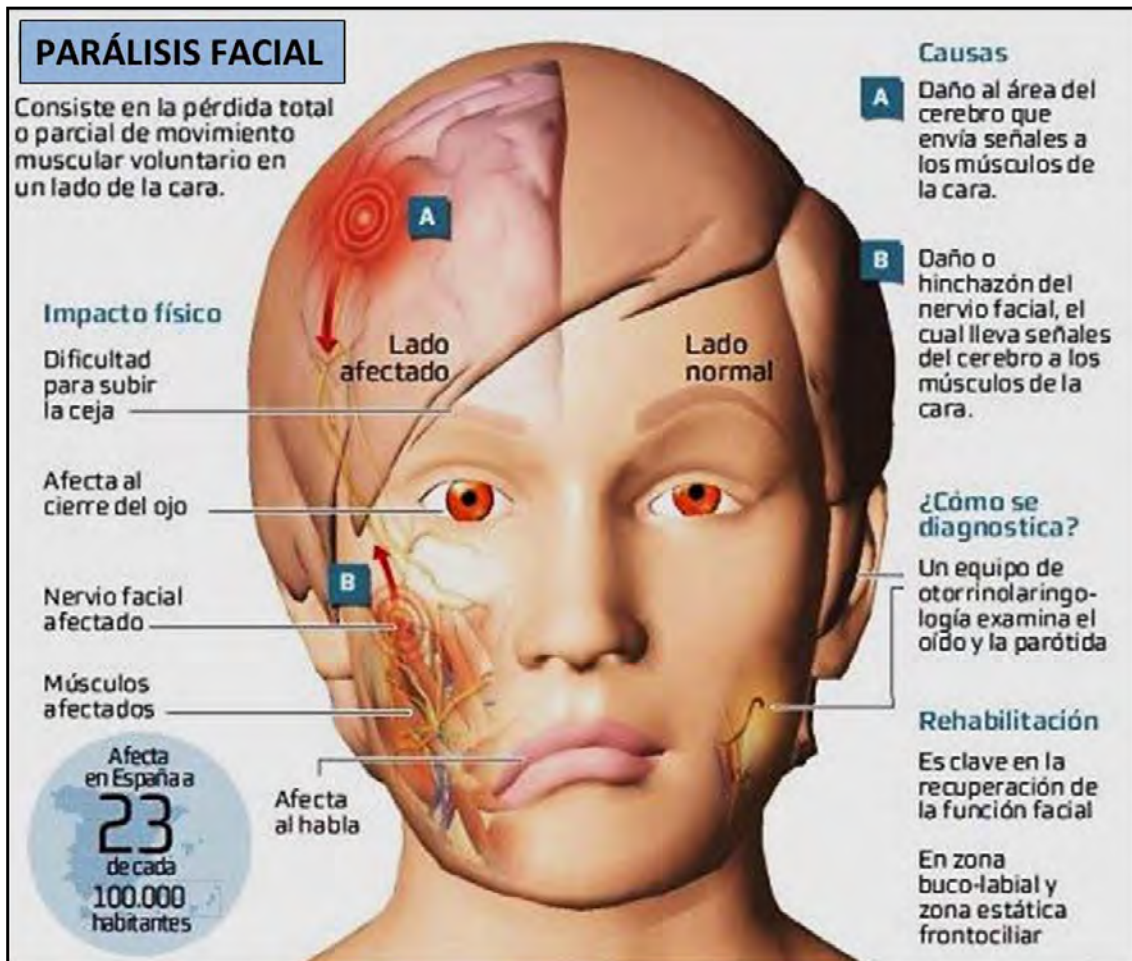


Fig. 33.15 Parálisis facial Síndrome de Bell (fioestudio).

**Parálisis radial compresiva:** en un 90% de los casos se produce después de dormir, embriaguez, uso de muletas o postura en la cama. Existe una parálisis de los músculos extensores del carpo, pulgar y articulaciones metacarpofalángicas. Las alteraciones sensitivas suelen quedar limitadas.

**Síndrome del túnel carpiano:** hay compresión del nervio mediano a nivel del ligamento anular del carpo. Es más frecuente en mujeres. Cuadro: dolor y parestesias en el territorio sensitivo del mediano. En casos avanzados se produce atrofia de la eminencia tenar. A la exploración es típico el signo de túnel a nivel de la cara volar del carpo. Se trata con infracción de corticoides, férulas y liberación quirúrgica (fig. 34.16).

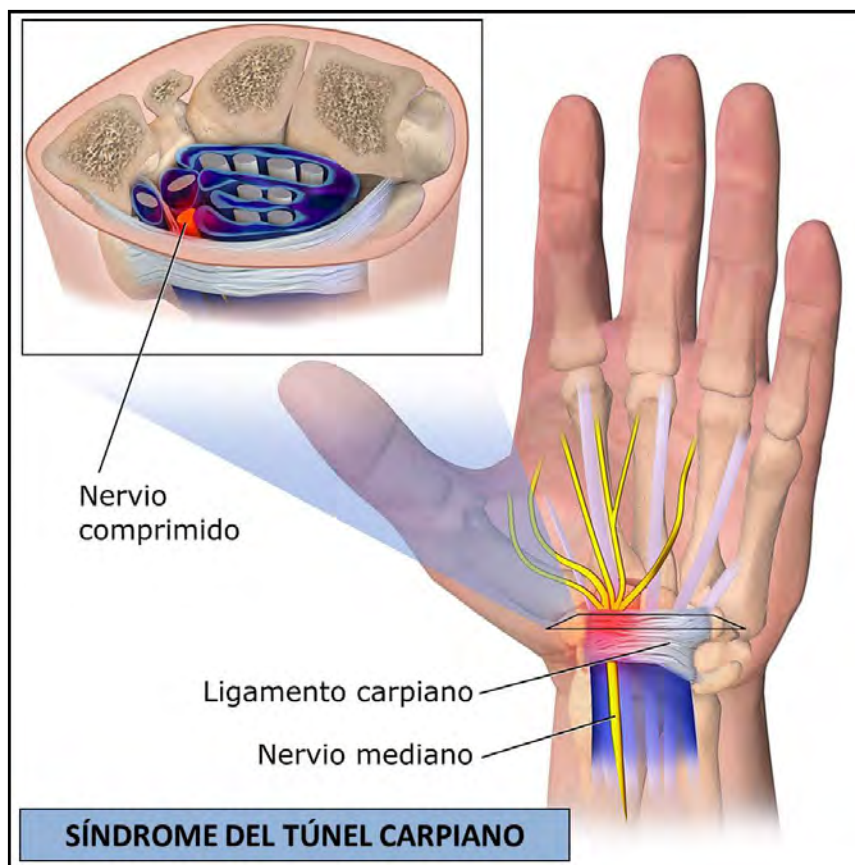


Fig. 33.16 Síndrome del túnel carpiano (es.org).

**Parálisis del nervio ciático poplíteo externo:** las causas más frecuentes son compresivas (postura mantenida con las piernas cruzadas) y fracturas de la cabeza del peroné. Es típica en ciertas cirugías en las que el paciente tiene que permanecer en decúbito lateral durante largo tiempo.

La traducción clínica es el “pie caído”, por parálisis de los músculos peroneos, músculo tibial anterior, así como los extensores de los dedos y el extensor del primer dedo. El trastorno sensitivo se circunscribe a la cara lateral de la pierna y al primer espacio interdigital.

**2. Enfermedades de la unión neuromuscular:** para que el impulso nervioso se transmita al músculo se deben producir una serie de pasos a nivel de la *placa motora: liberación de acetilcolina a la hendidura sináptica que se une a receptores nicotínicos de la membrana muscular.*

**Miastenia gravis:** (fs. 34.17-34.18) Enfermedad *neuromuscular autoinmune mediada por anticuerpos dirigidos contra el receptor nicotínico colinérgico*, que pueden bloquear el receptor o destruirlo, disminuyendo el número de receptores en la sinapsis. En el 65% de los pacientes hay hiperplasia del timo y en el 10% timoma. Es más frecuente en mujeres (3:2). Hay grados variables de debilidad de los músculos esqueléticos.

**Clínica:** la principal característica clínica es la fatigabilidad (debilidad que empeora tras ejercicio). Se afecta sobre todo la musculatura oculomotora: ptosis palpebral y diplopía). En el 85% de los pacientes la debilidad se generaliza (proximal y simétrica): marcha inestable. Otros síntomas: disfagia, disartria, cambios en la expresión facial. Dificultad para sonreír, gesticular, deglutir y respirar.

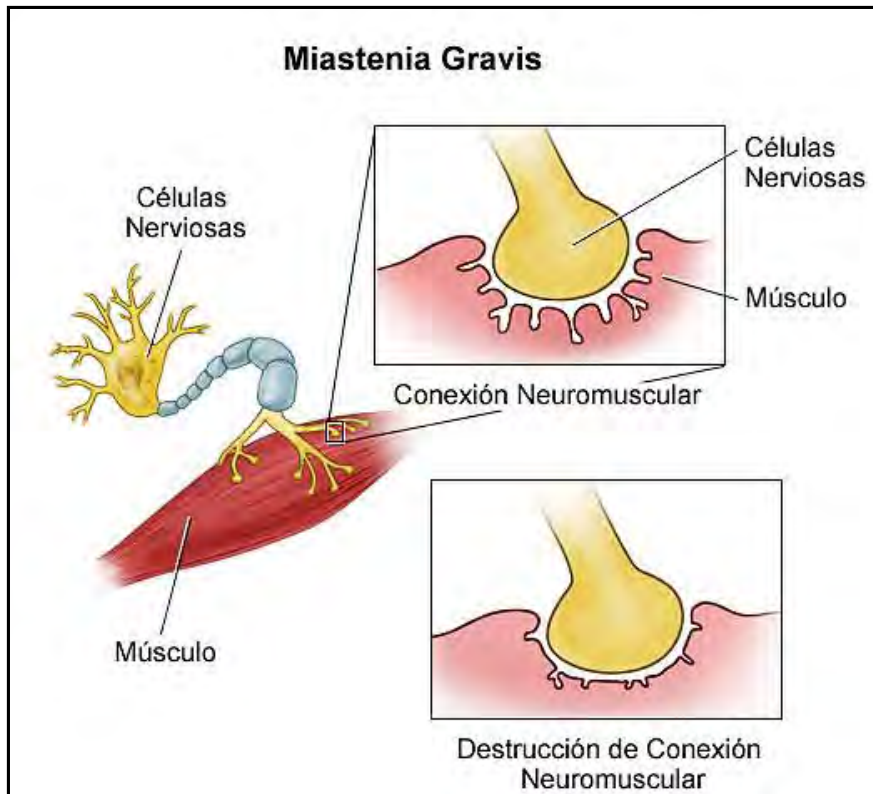


Fig. 33.17 Miastenia gravis (es.rñ)

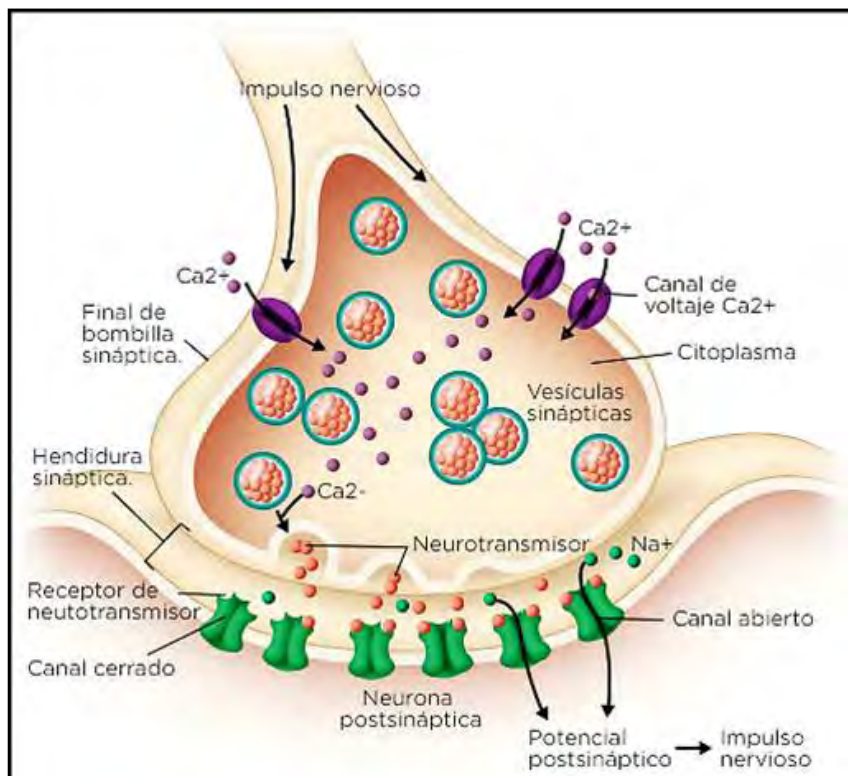


Fig. 33.18 Miastenia gravis (Clínica Las Condes).

**Diagnóstico:** *test de Tensilon:* los fármacos que inhiben la acetilcolinesterasa permiten un mayor tiempo de contacto de la acetilcolina con los disminuidos receptores postsinápticos de la unión neuromuscular, produciendo un aumento de la fuerza de los músculos miasténicos. Éste es el mecanismo de acción del *edrofonio*, el fármaco más usado como test diagnóstico en la miastenia gravis, debido a su acción rápida (30 seg) y de corta duración (unos 5 min). Tras fatigar al paciente, la administración intravenosa de edrofonio produce una mejoría inmediata y transitoria. Ciertos pacientes pueden presentar durante el test síntomas colinérgicos como náuseas, salivación, fasciculaciones y cuadros sincopales o respuestas vagotónicas más graves, por lo que siempre habrá que tener a mano una jeringa cargada con 0.6 mg de atropina, que será usada inmediatamente. Otro fármaco que puede ser usado como test diagnóstico en MG es la neostigmina, que permite un mayor tiempo de valoración que el edrofonio.

*Anticuerpos contra el receptor de acetilcolina:* su presencia es diagnóstica pero su ausencia no excluye el diagnóstico. *Estudio del timo:* se debe realizar un estudio por TC o RM para descartar la presencia de hiperplasia tímica o timoma. *Neurofisiología* : se demuestra una respuesta descendida con la estimulación nerviosa repetitiva.

**Tratamiento:** *piridostigmina* (anticolinesterásico: mejora la transmisión neuromuscular), *corticoides*, *inmunosupresores*, plasmaféresis (en crisis miasténicas y en la preparación previa a la timentomía) y *timentomía* (indicada en todos los casos de miastenia generalizada entre la pubertad y los 55 años).

## Referencias

- Abou-Khalil BW et al. Eds. *Bradley's Neurology in Clinical Practice*. 7th ed. Philadelphia, PA: Elsevier, chap 101, 2016.
- American Cancer Society: Cancer Facts and Figures. Atlanta, Ga: Am Cancer Soc, 2018.
- Barnett R. Alzheimer's disease. *Lancet* 393(10181):1589, 2019.
- Beitz J. Parkinson's disease: a review. *Frontiers in Bioscience* S6:65-74, 2014.
- Burk K, Pasterkamp RJ. Disrupted neuronal trafficking in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 137(6):859-877, 2019.
- Callaghan BC et al. Diabetic neuropathy: clinical manifestations and current treatments. *Lancet Neurol* 11:521-34, 2012.
- Central Brain Tumor Registry of the United States (CBTRUS). Fact sheet 2016. CBTRUS; 2016. <http://www.cbtrus.org/factsheet/factsheet.html>
- Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol* 73(3):348-362, 2012.
- Compston A et al. Multiple sclerosis. *Lancet* 372 (9648), 2008.
- Domínguez Morena, R. y col. Esclerosis múltiple: revisión de la literatura médica. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* 55(5) Scielo, 2018.
- Elder JB, Lonser RR. Computed tomography perfusion imaging for the assessment of brain tumors. *World Neurosurg* 82(6):e723-4, 2014.
- Farrel C, Plotkin S. Genetic cause of brain tumors: neurofibromatosis, tuberous sclerosis, von Hippel-Lindau, and other syndromes. *Neurol Clin* (25):926-46, 2007.
- Geetanjali S, Sushma S, Sudhir S. Early Electrodiagnostic Findings of Guillain-Barré Syndrom. *J Neurol Neurophysiol* 4(1):1-3, 2013.
- Goldenberg, M. Multiple Sclerosis Review. (Estados Unidos: MediMedia, USA) 37 (3):175-184, 2012. PMID 22605909.
- Grundman M, *et al*. Treatment of Alzheimer's disease: rationale and strategies. *Neurol Clin* 18:807-828, 2000.

- Hollenbach JA, Oksenberg JR. Immunogenetics of Multiple Sclerosis: A Comprehensive Review. *J Autoimmun* 64:13-25, 2015.
- Kitahara CM et al. Association between adult height, genetic susceptibility and risk of glioma. *Int J Epidemiol* 41(4):1075-85, 2012.
- Koh HY, Lee JH. Mutaciones somáticas cerebrales en trastornos epilépticos. *Cell Mol* 41 (10): 881-888, 2018. doi: 10.14348.
- Louis DN et al. 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol* 131(6):803-20, 2016.
- Mehta M et al.: Neoplasms of the central nervous system. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, pp 1700-1749, 2011.
- Micheli F. Genética y enfermedad de Parkinson. *Enfermedad de Parkinson y trastornos relacionados*, pg. 8, Buenos Aires. Ed. Médica Panamericana, ISBN 950-06-1581-9
- Morris GL et al. Evidence-based guideline update: vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurology* 81(16):1453-1459, 2013. PMID: 23986299 - [www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23986299](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23986299).
- Narges K et al. Multiple Sclerosis: Immunopathology and Treatment Update. *Brain Sci* 7 (7):78. PMID 28686222. doi:10.3390/brainsci7070078.
- NIH. National Institut of Neurological Disorders and Stroke. Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) Fact Sheet, 2018.
- Patsopoulos, NA. Genetics of Multiple Sclerosis: An Overview and New Directions Cold Spring Harb Perspect Med 8 (7): a028951. ISSN 2157-1422.
- Rousseaux MW et al. Progress toward an integrated understanding of Parkinson's disease. *F1000Res (F1000 Research Ltd)* 6:1121, 2017.
- Salmaggi, A. Clinical Application of 2017 McDonald Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis. *J Clin Neurol* 14 (3):387-392. PMID 29971979. doi:10.3988/jcn.2018.14.3.387.
- Schneider LS. Treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors. *Clin Geriatr Med* 17:337-358, 2001.
- Sloan G et al. Una nueva mirada a la neuropatía diabética dolorosa. *Diabetes Res Clin Pract* 144: 177-191, 2018. doi: 10.1016 / j.diabres.2018.08.020.
- Tan SH et al. Emerging pathways to neurodegeneration: Dissecting the critical molecular mechanisms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease. *Biomed Pharmacother* 111:765-777, 2019.
- Thompson AJ et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet (Elsevier Limited)* (2):162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
- Titova Nataliya et al. Parkinson's: a syndrome rather than a disease? *J Neural Transm (Vienna) (Springer)* 124 (8):907-914, 2016.
- Vinceti M et al. Are environmental exposures to selenium, heavy metals, and pesticides risk factors for amyotrophic lateral sclerosis? In *Rev Environ Health* 27(1):19-41, 2012.
- Vrancken AFJE et al. Chronic idiopathic axonal polyneuropathy and successful aging of the peripheral nervous system in elderly people. *Arch Neurol* 59:533-540, 2002.
- Weil R et al. Current concepts and controversies in the pathogenesis of Parkinson's disease dementia and Dementia with Lewy Bodies. *F1000Res (F1000 Research Ltd)* 6:1604, 2017.
- Veitch D et al. Recent highlights from the Alzheimer's disease clinical trials. *Alzheimers Dement* 15(1):106-152, 2019.
- Wiebe S. Epilepsias. In: Goldman L, Schafer AI, eds. *Goldman-Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, chap 403, 2016.
- Woimant F et al. La cara oculta de la enfermedad de Wilson. *Rev Neurol (Paris)* 174 (9): 589-596, 2018. doi: 10.1016 / j.neurol.2018.08.001.
- Zúñiga-González EA et al. Subtipos electrofisiológicos del síndrome de Guillain Barré en adultos mexicanos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 45 (5):463- 468, 2007.

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Un aumento en la esperanza de vida durante las últimas décadas en la mayoría de los países del mundo ha dado lugar a un número creciente de personas que sufren enfermedades neurodegenerativas, como la *enfermedad de Alzheimer (EA)*, la *enfermedad de Parkinson (EP)*, la *demencia frontotemporal* y otras. Las formas familiares de enfermedades neurodegenerativas representan del 5 al 10% de todos los casos y son causadas por mutaciones en genes específicos que a menudo dan como resultado el depósito de proteínas. Los factores de riesgo para la neurodegeneración incluyen trauma, estilo de vida y variantes alélicas de genes asociados a enfermedades con penetrancia incompleta.

Muchas de estas variantes de genes están ubicadas en loci relacionados con la inmunidad, particularmente en el locus del antígeno leucocitario humano (**HLA clase II**) que codifica proteínas del *complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHCII)* que desempeñan un papel clave en la presentación del antígeno y se expresa en células microgliales. La microglía es un componente de la inmunidad innata. Las células microgliales fagocitan depósitos de proteínas patológicas y producen factores proinflamatorios que aceleran la muerte neuronal. Además, participan mecanismos de inmunidad adaptativa: presentación de antígenos, respuesta de células T y producción de anticuerpos.

**1. ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP):** es un *trastorno neurodegenerativo crónico* que conduce a una incapacidad progresiva con *pérdida de neuronas secretoras de dopamina en la sustancia nigra y en los ganglios de la base del encéfalo*.

Muestra **mutaciones genéticas** PARK1 (sinucleína  $\alpha$ ), PARK2-5-7-10 que determinan cambios en la configuración de las proteínas y **factores ambientales** que provocan *defectos mitocondriales y estrés oxidativo*. Todo el proceso lleva al depósito de *agregados proteicos tóxicos, disfunción y muerte neuronal* (Fig. 7.1).

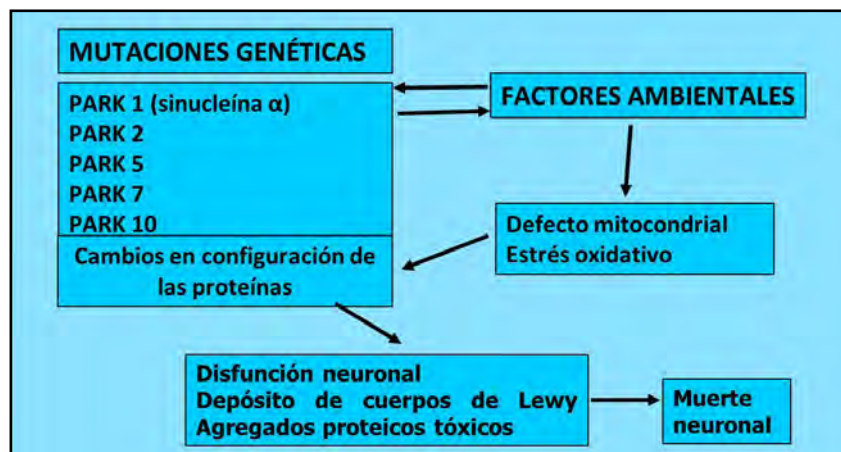


Fig 34.1 Genética de la enfermedad de Parkinson.

Las enfermedades pueden ser **hereditarias** o **esporádicas** (Fig. 7.2).

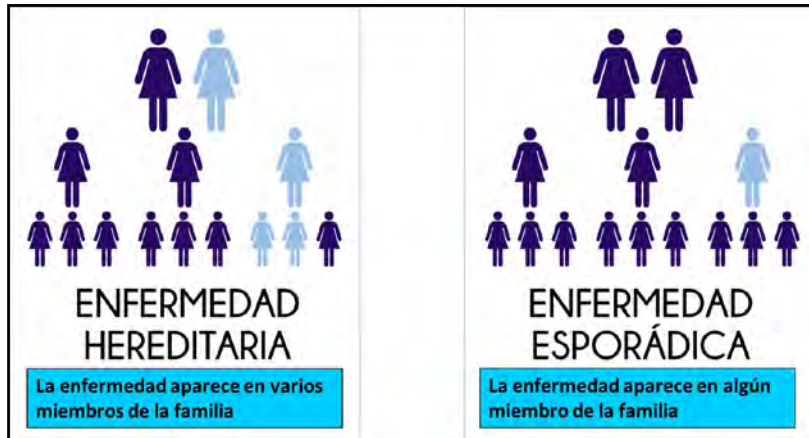


Fig 34.2 Enfermedades hereditarias y esporádicas (Iorgen).

Hay una **EP hereditaria familiar** con mutaciones en 7 genes (Fig. 7.3)

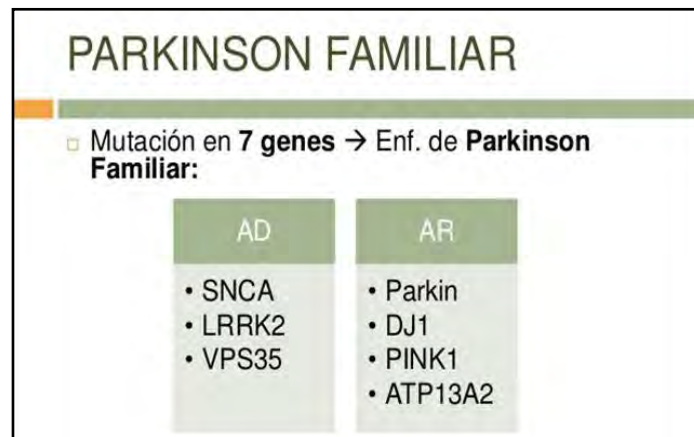


Fig 34.3 Parkinson familiar (slideshare).

En la **Figura 7.4** se presenta la **EP** debida a **herencia autosómica recesiva**.

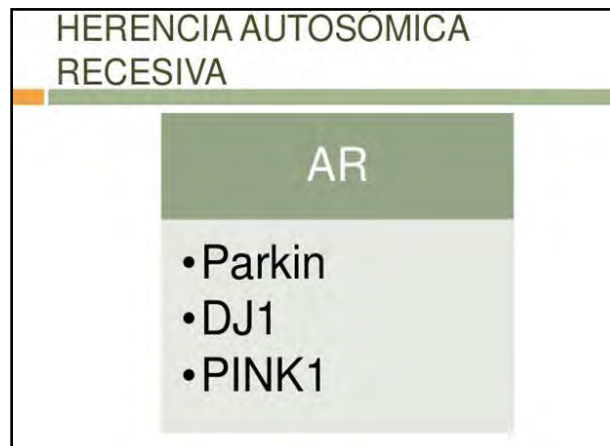


Fig 34.4 Parkinson: herencia autosómica recesiva (slideshare).

**Degradación de las proteínas en Parkinson:** la disfunción molecular provoca descenso de ATP que induce despolarización neuronal con excitación y liberación de NO y ONOO<sup>-</sup>. Esto lleva a la muerte neuronal. El aumento de radicales libres produce agregados de  $\alpha$  sinucleína que lleva a la disfunción del proteosoma (Fig. 34.5).



Fig 34.5 Degradación de proteínas y Parkinson (Slideplayer.es).

La **figura 34.6** muestra la degradación de la proteína en el proteosoma. La proteína **ubiquitina (Ub)** interactúa mayor tiempo con el proteosoma y aumenta la probabilidad de su degradación.

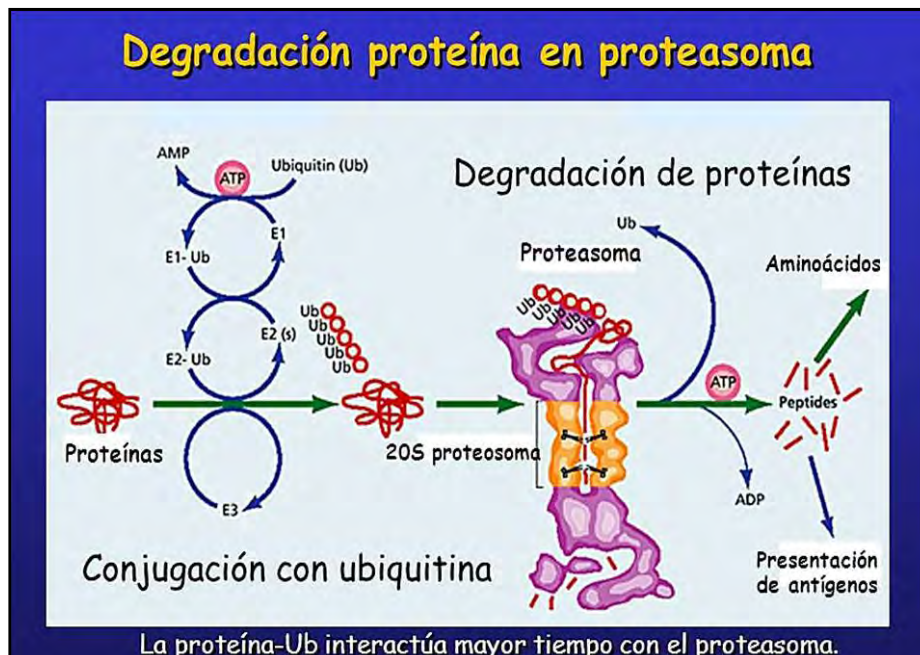


Fig 34.6 Degradación de proteína Ub en el proteosoma (Slideplayer.es).

Las neuronas de la *sustancia nigra* se cargan de *neuromelanina* y muestran *cuerpos de Lewy* (Fig. 34.7).



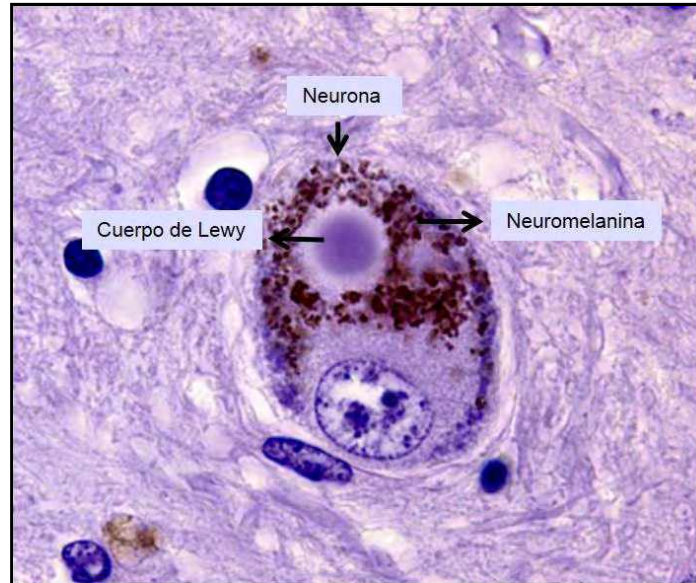


Fig. 34.7 Neurona de la *substancia nigra*: neuromelanina y cuerpo de Lewy (Hidden Nature).

### Fisiopatología (Fig. 34.8):

Existe un equilibrio entre:

- A. Sistema facilitador colinérgico (acetilcolina).
- B. Sistema inhibitorio dopaminérgico (dopamina).

C. En la EP hay *descenso de la concentración de dopamina* que disminuye el efecto inhibitorio. La **Figura 34.8** muestra las interconexiones (-/+ ) entre *substancia nigra compacta*, núcleo caudado/*putamen*, *globo pálido externo/interno*, núcleo subtalámico, tálamo y corteza.

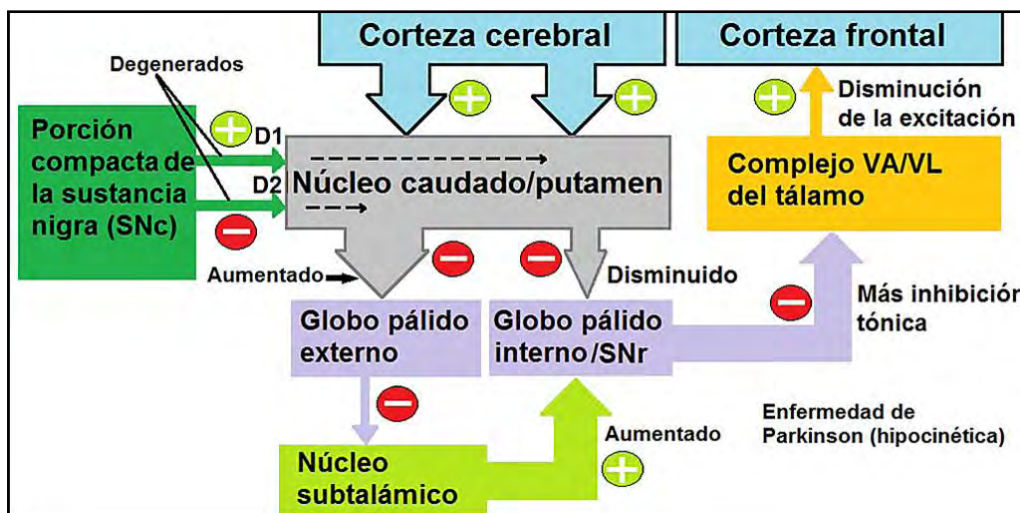


Fig. 34.8 Fisiopatología de la EP (Word Press.com).

### Clínica:

#### 1. Rigidez:

- Postura de *fixación* de cuello y extremidades.
- Fluctuación rítmica del tono muscular.
- Signo de la rueda dentada.
- Rigidez facial.

- Marcha característica.

## 2. Bradicinesia:

- Falta de movimientos espontáneos.
- Actitud postural rígida.
- Lenguaje incomprensible.
- Escritura micrografía.
- Temblor de lengua.

## 3. Temblor:

- En reposo. Disminuye con el sueño.
- Predomina en miembros superiores.
- Signo cuenta monedas.
- No afecta músculos oculares.
- Sudoración, sialorrea.
- Disminución de la actividad intelectual.
- Curso lento y progresivo.

## 4. Inestabilidad postural.

### Tratamiento:

#### A. Precusores de dopamina y medicación anticolinérgica.

##### Rigidez:

Usar agonistas dopaminérgicos en pacientes jóvenes.

Retrasar lo más posible el uso de L-Dopa.

Iniciar tratamiento ante síntomas moderados.

Reducir el uso de Tonaril por el compromiso cognitivo progresivo.

Alucinaciones: reducir la dosis de L-Dopa.

Se pueden asociar neurolépticos atípicos que no produzcan extrapidalismo.

- Estimulación cerebral profunda: Electrodo en globo pálido y tálamo. Se usa ante refractividad al tratamiento médico o enfermedad con gran progresión.

- Palidotomía - Talamotomía:
- Radiofrecuencia.
- Destrucción cerebral.

**B. Terapias génicas y trasplantes de neuronas secretoras de dopamina en *sustancia nigra*.** Se estudia el empleo de *factores neurotróficos* para prevenir neurodegeneración y restaurar la función de la población dopaminérgica remanente.

**2. ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA):** es una *alteración neurodegenerativa de evolución lenta con deterioro cognitivo y trastornos conductuales*. Presenta *pérdida progresiva de la memoria, incapacidad para incorporar nuevos datos, alteraciones del lenguaje y falta de orientación espacial*. Es la forma más común de demencia. Es incurable, terminal y aparece con mayor frecuencia en personas de más de 65 años de edad.

Por lo general, el síntoma inicial es la inhabilidad de adquirir nuevos recuerdos, pero suele confundirse con actitudes relacionadas con la vejez o el estrés. Ante la sospecha de EA, el diagnóstico se realiza con evaluaciones de conductas cognitivas, así como con neuroimágenes. A medida que progresa la enfermedad, aparecen confusión mental, irritabilidad y agresión, cambios del humor, trastornos del lenguaje, pérdida de la memoria de corto plazo y una predisposición a aislarse a medida que declinan los sentidos del paciente. La causa de la EA permanece desconocida, aunque las últimas investigaciones parecen indicar que están implicados *procesos de tipo priónico*. Las investigaciones la asocian con la aparición de **placas seniles** (depósitos de *A $\beta$  amiloide* entre las neuronas del hipocampo) y **ovillos neurofibrilares** (fig. 34.9).

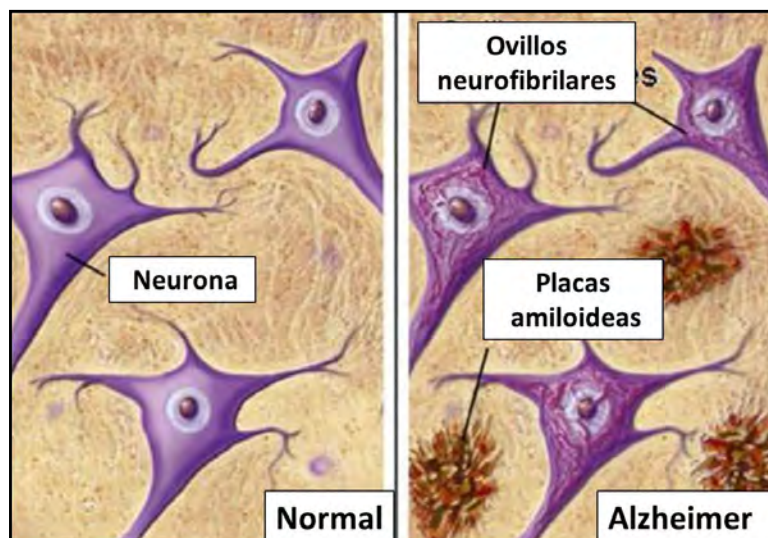


Fig. 34.9 Placas amiloides y ovillos neurofibrilares (scripps.research).

### Genética (Fig. 34.10)

Existen dos tipos de EA indistinguibles en su fenotipo:

1. EA genética: hay alteraciones en 4 locus: *proteína precursora de amiloide (PPA)*: cromosoma 21), *presenilina 1 (PS1)* (cromosoma 14), *presenilina 2 (PS2)* (cromosoma 1) y *apolipoproteína E* (cromosoma 19).
2. EA esporádica por factores ambientales.

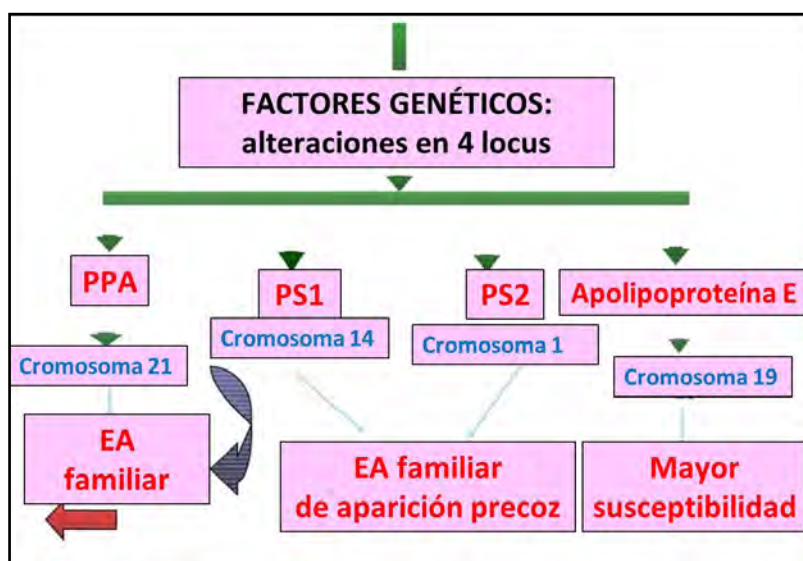


Fig. 34.10 Genética de EA (slideshare).

La mayoría de los pacientes han tenido algún familiar con EA. En menos de un 10% de los casos, aparece antes de los 60 años de edad como consecuencia de *mutaciones autosómicas dominantes* (0,01% de todos los casos). Estas mutaciones se han descubierto en tres genes distintos: gen de la **proteína precursora de amiloide (PPA)** y genes de las **presenilinas 1 y 2 (PS1 y 2)**. Si bien la forma de aparición temprana ocurre por mutaciones en tres genes básicos, la forma más común no se ha podido explicar con un modelo puramente genético. La presencia del gen de la **apolipoproteína E** es el factor de riesgo genético más importante, pero no permite explicar todos los casos.

La mayoría de los afectados por el *síndrome de Down* o *trisomía del cromosoma 21*, padecen lesiones neuropatológicas similares a las de EA. Dentro del *cromosoma 21* encontramos el **gen PPA**. Se considera

que de entre 5-10% de los familiares con la enfermedad precoz la padecen debido a una mutación de este gen. Las investigaciones dentro de este gen se han centrado en el péptido Ab. Esto llevó a la formación de la hipótesis de *cascada amiloide* que consiste en que la gran producción de Ab que llevaría a la formación de las *placas seniles* y *ovillos neurofibrilares*, con muerte neuronal.

Las técnicas de clonaje permitieron descubrir el **gen S182 o presenilina-1 (PS1)**. Este gen, ubicado en los dominios 9 y 8 de transmembrana, presenta 30 mutaciones. Más tarde, se descubrió el gen **presenilina-2 (PS2)** que también provoca el ascenso en la concentración de Ab, aunque las mutaciones observadas son menos. La mayoría de las mutaciones en los genes **PPA, PS1 y PS2**, aumentan la producción de una proteína llamada  $\beta$ -*amiloide* (**A $\beta$ 2**), principal componente de las placas seniles. Aunque la mayoría de los casos de **EA** no se deben a una herencia familiar, ciertos genes actúan como *factores de riesgo*. Un ejemplo es la transmisión familiar del **alelo e4 del gen de la apolipoproteína E**, factor de riesgo para la aparición de **EA** esporádica en fases tardías, produciendo un 50% de los casos. Además, unos 400 genes han sido investigados por su relación con *EA esporádica* en fase tardía. Los genetistas coinciden en que hay más genes que actúan como factores de riesgo. Un ejemplo es la alteración en el *gen de la reelina*, que contribuye a aumentar el riesgo de aparición de **EA** en mujeres. En la **figura 7.11** se ve la estructura de la **PPA**.

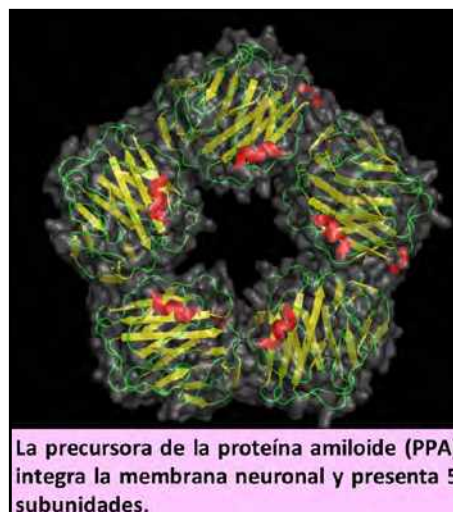


Fig. 34.11 Estructura de la PPA (slideshare).

### Patología

En la **figura 34.12** se observa el *aumento de las hendiduras y surcos cerebrales*, asociado a un *menor volumen cerebral* debido a la pérdida de masa neuronal.

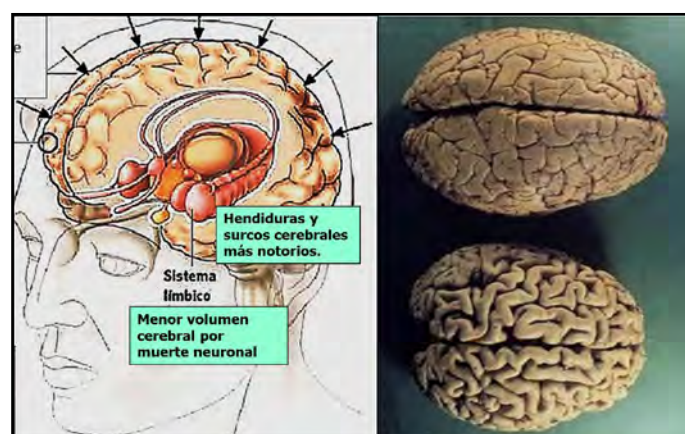
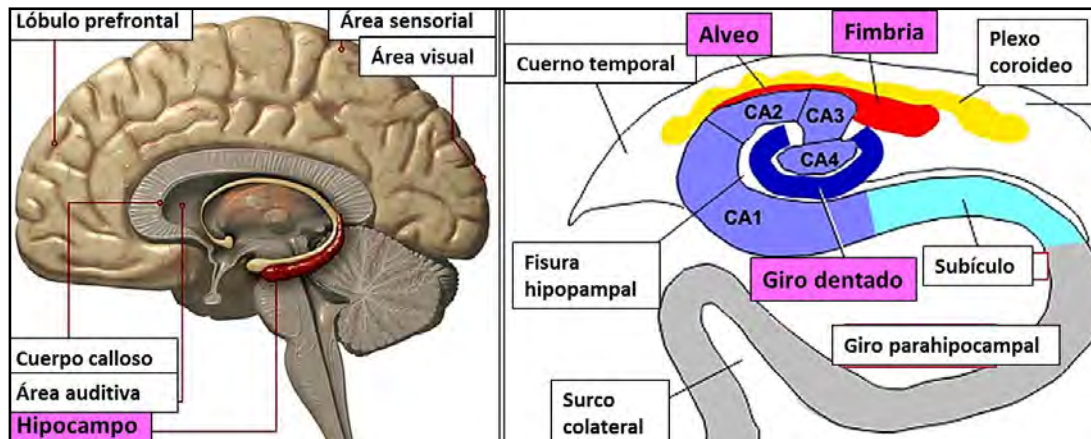


Fig. 34.12 Cerebro en EA (ascadacr).

En la **figura 34.13** se observan áreas CA y *alveo*, *fbria* y *giro dentado* (GD).



**Fig. 34.13** Hipocampo: áreas CA1-2-3, alveo, fbria y giro dentado (Word Press.com).

**A. Núcleos del prosencéfalo basal** (acetilcolina: Ach), **núcleos del rafe** (serotonina), **locus coeruleus** (noradrenalina: NA, adrenalina: A) y **sustancia nigra** (dopamina: DA). Todos constituyen la **sustancia innominada** situada en posición caudal al *globus pallidus*. Estos núcleos reciben *proyecciones dopaminérgicas, serotoninérgicas y noradrenérgicas* de otras estructuras cerebrales.

**B. Neuronas del tronco cerebral rostral** que constituyen el **sistema pedúnculo-pontino-tálamo-córtico-retículo-nigral**.

**C. Neuronas del estriado** que a través de los **ganglios de la base** se dirigen a la **corteza frontal**. El **sistema cerebral basal** mantiene operativa a la **corteza frontal** y desempeña un rol decisivo en los procesos de memoria y atención. El **bucle córtico-estriado** controla los procesos de percepción, aprendizaje, conocimiento, afectividad, juicio y sueño REM.

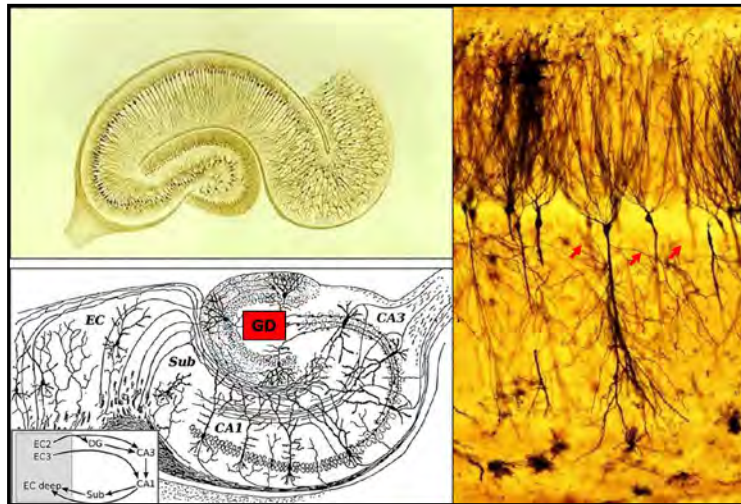
**1. Sistema colinérgico:** las neuronas encargadas de la transmisión colinérgica proyectan axones para inervar al **hipocampo, amígdala y corteza frontal**. Dichas neuronas tienen *colinacetiltransferasa (CAT)* y *acetilcolinesterasa (ACE)*, encargadas de la síntesis e hidrólisis de la *acetilcolina*. Los axones colinérgicos ejercen su función a través de dos tipos de receptores: muscarínicos (**M**) y nicotínicos (**N**). En la actualidad se conocen cinco subtipos de receptores M que se ubican en estriado e hipotálamo y en menor grado en amígdala, hipocampo y corteza. La **acetilcolina (Ach)** es el neurotransmisor modulador más importante del cerebro y presenta distribución compleja y extensa. La neurona colinérgica presináptica sintetiza **Ach** a partir de la *colina* mediante la *acetilcoenzima A*. Tras ser liberada en la hendidura sináptica se liga a los *receptores M y N pre/postsinápticos*. El estímulo se transmite mediante el diacilglicerol, inositol y proteinquinasa calciodependiente. Las enzimas encargadas del metabolismo de la **Ach** son: *acetilcolinesterasa* y *butirilcolinesterasa* (sintetizadas en la glía) que degradan la Ach a colina y acetato. La butirilcolinesterasa abunda en la corteza temporal media, amígdala e hipocampo. La *colinacetiltransferasa (CAT)* se halla en las neuronas colinérgicas presimpáticas, mientras la *acetilcolinesterasa (ACE)* se encuentra en las vías colinérgicas pre y postsimpáticas. En la **EA**, el número de receptores postsinápticos de **Ach** es normal o ligeramente menor, pero *existe marcado descenso de los receptores de Ach presinápticos*.

**2. Sistema serotoninérgico:** en la **EA** se halla *descenso de la actividad serotoninérgica*. Sólo 2% de la serotonina se encuentra en el cerebro. El resto está en plaquetas, mastocitos y células cromafíes. Se sintetiza por hidroxilación del *triptófano*. Las neuronas que contienen serotonina se hallan en el rafe del troncocerebral y la protuberancia.

**3. Sistema noradrenérgico:** parece haber alteración de este sistema en la **EA**. La **noradrenalina (NA)** se sintetiza en cerebro, células cromafíes y ganglios/nervios simpáticos, a partir de la tirosina por acción de la *tirosinhidroxilasa (TH)* formando **3,4-dihidroxi-fenilalanina (DOPA)**. La *DOPA-descarboxilasa* conduce a la formación de **dopamina (DA)** que a través de *dopamina-β-hidroxilasa (DBH)* y la fenilet-

nolamina-N-metiltransferasa produce NA. Los cuerpos neuronales noradrenérgicos se ubican en el *locus coeruleus* y en el *tegmento lateral*.

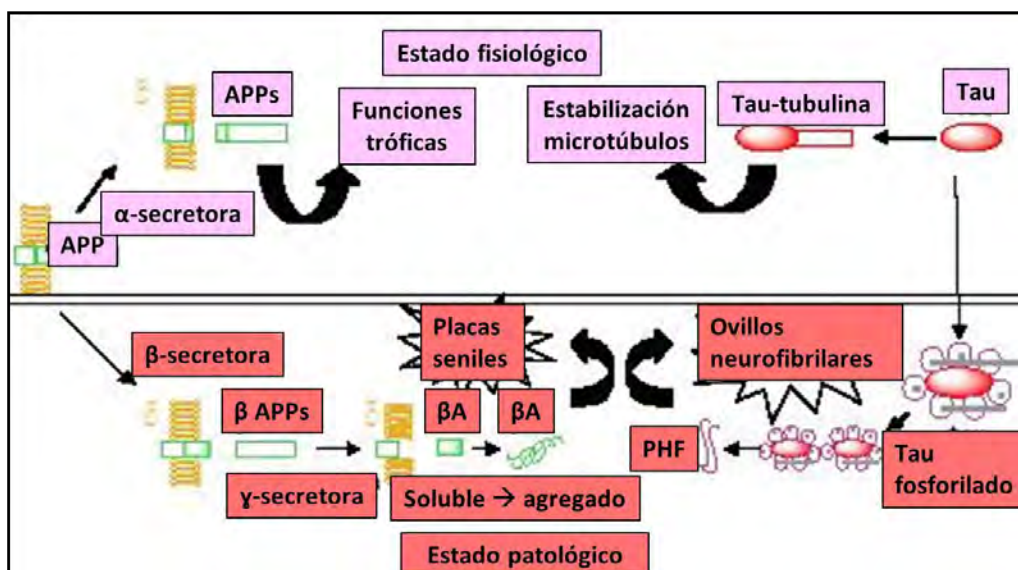
**4. Sistema dopaminérgico:** la DA interviene en la actividad motora, las emociones y la motivación. Las alteraciones dopaminérgicas aparecen en pacientes con sintomatología extrapiramidal. En la **figura 34.14** se ve el *giro dentado del hipocampo y sus neuronas*.



**Fig. 34.14 Hipocampo. Se marca el giro dentado (GD)** (Dibujo de Santiago Ramón y Cajal).

Los pacientes con EA presentan reducción de colinacetiltransferasa (CAT) y acetilcolina (ACh) en hipocampo y neocórtex (90% menor a lo normal). También se detecta reducción significativa de los receptores nicotínicos (N). La hipótesis de la cascada amiloide propone que el metabolismo erróneo de la proteína precursora de amiloide (PPA) y el aumento de  $\beta$  amiloide es el evento inicial crítico. La neurotransmisión colinérgica puede ser la diana específica para el  $\beta$  amiloide. Los agonistas muscarínicos (M1 y M3) pueden disminuir la producción de  $\beta$  amiloide. Además, los cambios en la **proteína tau** producen la desintegración de los microtúbulos neuronales.

Los agregados proteicos formados en el estado patológico llevan a la formación de una **proteína Tau** hiperfosforada (Fig. 34.15) que determina la *desintegración de los microtúbulos neuronales* (Fig. 34.16).



**Fig. 34.15 Formación de la proteína Tau** (Asociación Española de científicos).

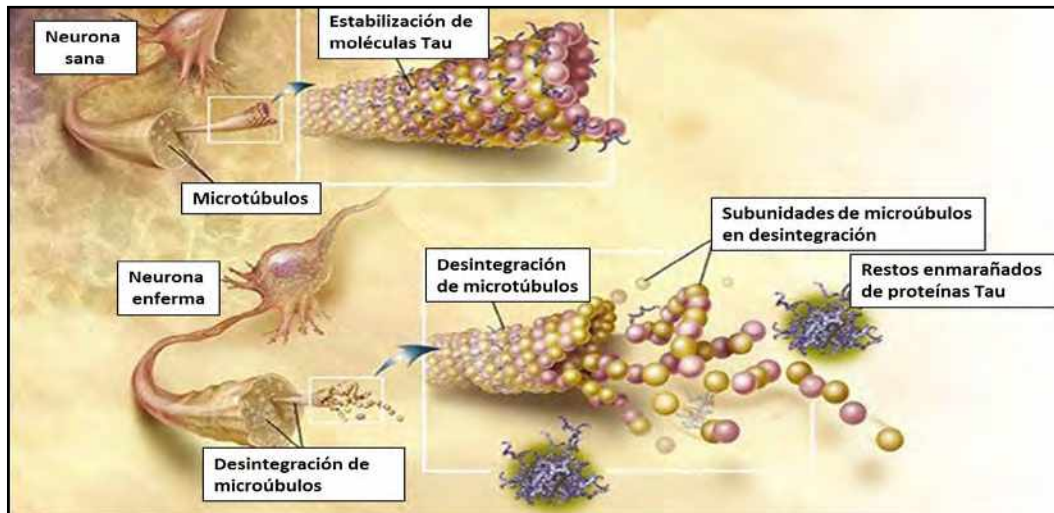


Fig. 34.16 Formación de la proteína Tau (afabaix.org).

**Clínica:** se detecta:

Breves pérdidas de memoria.

Cambios de personalidad: apatía.

Menor capacidad intelectual.

Irritabilidad.

Dificultades motrices.

Confusión, desorientación.

Divagación.

Cambios de humor.

Incapacidad para cuidarse solo.

**Tratamiento:** busca aumentar la acetilcolina cerebral por lo que se dan *anti-colinesterásicos* para inhibir la colinesterasa que descompone la acetilcolina.

**A. Inhibidores de la acetilcolinesterasa (IAC):**

- Donepezilo.
- Galantamina.
- Rivastigmina.

**B. Modulador de los receptores glutamatérgicos:**

- Memantina.

**3. Enfermedades neurodegenerativas priónicas:** son fatales y se presentan en formas esporádicas, genéticas y adquiridas. Las enfermedades priónicas adquiridas, causadas por la transmisión infecciosa, son las menos comunes. La mayoría de las enfermedades priónicas no son infecciosas, pero ocurren espontáneamente a través del plegamiento incorrecto de proteínas priónicas normales o mutaciones genéticas en el gen de la **proteína priónica**. Aunque la mayoría de las enfermedades priónicas no son causadas por una infección, pueden transmitirse accidentalmente. Ciertos protocolos de control de infecciones deben aplicarse al manejar el sistema nervioso central.

## Referencias

- Aliseychik MP et al. Factores inmunogenéticos de las enfermedades neurodegenerativas: el papel de HLA clase II. *Bioquímica (Mosc)* 83(9):1104-1116, 2018.
- Balakrishnan B, Jayandharan GR. Basic biology of adeno-associated virus (AAV) vectors used in gene therapy. *Curr Gene Ther* 14(2):86-100, 2014.
- Barker RA et al. Ensayos en humanos de neuronas de dopamina derivadas de células madre para la enfermedad de Parkinson: el comienzo de una nueva era. *Cell Stem Cell* 21:569-573, 2017.
- Barnett R. Alzheimer's disease. *Lancet*. 2019 Apr 20; 393(10181):1589, 2019.
- Bartus RT, Weinberg MS, Samulski RJ. Parkinson's disease gene therapy: success by design meets failure by efficacy. *Mol Ther* 22(3):487-497, 2014.
- Bengtsson NE et al. Progress and prospects of gene therapy clinical trials for the muscular dystrophies. *Hum Mol Genet*, 2015.
- Biffi A et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic. *Science* 341(6148):1233-1238, 2013.
- Boon Lead T. et al. Prion Diseases. *Neurol Clin* 36(4):865-897, 2018.
- Cerri S, Blandini F. El papel de la autofagia en Parkinson's Disease. *Curr Med Chem* 26 (20): 3702-3718, 2019.
- Castle MJ et al. Controlling AAV tropism in the nervous system with natural and engineered capsids. *Methods Mol Biol* 1382:133-149, 2016.
- Choudhury SR et al. Vectores virales para terapia de enfermedades neurológicas. *Neuropharm* 20: 63-80, 2017.
- Cummings J. Role of Biomarkers in Alzheimer's Disease Drug Development. *Adv Exp Med Biol* 1118:29-61, 2019.
- Doi, D et al. Takahashi, J. Aislamiento de progenitores dopaminérgicos derivados de células madre pluripotentes inducidas por el hombre por clasificación celular para un trasplante exitoso. *Stem Cell Rep* 2:337-350, 2014.
- Gant JC et al. Reversal of aging-related neuronal Ca<sup>2+</sup> dysregulation and cognitive impairment by delivery of a transgene encoding FK506-binding protein 12.6/1b to the hippocampus. *J Neurosci* 35(30):10878, 2015.
- Ghanbari JA et al. A preliminary step of a novel strategy in suicide gene therapy with lentiviral vector. *Adv Biomed Res* 3:7, 2014.
- Goins WF, Huang S, Cohen JB, Glorioso JC. Engineering HSV-1 vectors for gene therapy. *Methods Mol Biol* 1144:63-79, 2014.
- Gonçalves GAR, Paiva RMA. Terapia génica: avances, desafíos y perspectivas. *Einstein* 15 (3): 369-375, 2017.
- Gong Y et al. Adenoassociated virus serotype 9-mediated gene therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Ther* 23(5):824-834, 2015.
- Hudry E et al. Adeno-associated virus gene therapy with cholesterol 24-hydroxylase reduces the amyloid pathology before or after the onset of amyloid plaques in mouse models of Alzheimer's disease. *Mol Ther* 18(1):44-53, 2010.
- Hudry E et al. Exosome-associated AAV vector as a robust and convenient neuroscience tool. *Gene Ther* 2016.
- Kemppainen S et al. Cerebral dopamine neurotrophic factor improves long-term memory in APP/PS1 transgenic mice modeling Alzheimer's disease as well as in wild-type mice. *Behav Brain Res* 291:1-11, 2015.
- Kobayashi E et al. Retroviral vectors for homologous recombination provide efficient cloning and expression in mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 444(3):319, 2014.



- Kunst J et al. Patrones de atrofia de la materia gris en diferentes etapas de las enfermedades de Parkinson y Alzheimer y relación con la cognición. *Brain Topogr* 32 (1):142-160, 2019.
- Lebedeva OS, Lagarkova MA. Células madre pluripotentes para el modelado y la terapia celular de la enfermedad de Parkinson. *Bioquímica (Mosc)* 83(9):1046-1056, 2018.
- LeWitt PA et al. AAV2-GAD gene therapy for advanced Parkinson's disease: a double-blind, sham-surgery controlled, randomised trial. *Lancet Neurol* 10(4):309-319, 2011.
- Marks WJJ et al. Gene delivery of AAV2-neurturin for Parkinson's disease: a double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Neurol* 9:1164-1172, 2010.
- Mittermeyer G et al. Long-term evaluation of a phase 1 study of AADC gene therapy for Parkinson's disease. *Hum Gene Ther* 23(4):377-381, 2012.
- Nasri M, Karimi A, Allahbakhshian Farsani M. Production, purification and titration of a lentivirus-based vector for gene delivery purposes. *Cytotechnology* 66(6):1031-38, 2014.
- O'Connor DM, Boulis NM. Gene therapy for neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med* 21(8):504-512, 2015.
- Palfs et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease: a dose escalation, open-label, phase 1/2 trial. *Lancet* 383(9923):1138-1146, 2014.
- Passini MA et al. Translational fidelity of intrathecal delivery of self-complementary AAV9-survival motor neuron 1 for spinal muscular atrophy. *Hum Gene Ther* 25:619-630, 2014.
- Patel P, Kriz J, Gravel M, Soucy G, Bareil C, Gravel C, Julien JP. Adeno-associated virus-mediated delivery of a recombinant single-chain antibody against misfolded superoxide dismutase for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Ther* 22(3):498-510, 2014.
- Prel A, Sensebe L, Pages JC. Influence of untranslated regions on retroviral mRNA transfer and expression. *BMC Biotechnol* 13:35, 2013.
- Ralli M et al. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Autoimmune Pathogenic Mechanisms, Clinical Features, and Therapeutic Perspectives. *Isr Med Assoc J* 21(7):438-443, 2019.
- Reich SG, Savitt JM. Parkinson's Disease. *Med Clin North Am* 103 (2): 337-350, 2019.
- Segura MM, Mangion M, Gaillet B, Garnier A. New developments in lentiviral vector design, production and purification. *Expert Opin Biol Ther* 13(7):987-1011, 2013.
- Suda, Y et al. La regulación negativa de los receptores de ghrelina en las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra contribuye a la disfunción motora similar a la enfermedad de Parkinson. *Mol Cerebro* 11:6, 2018.
- Valko K, Ciesla L. Amyotrophic lateral sclerosis. *Prog Med Chem* 58:63-117, 2019.
- Waldthaler J, Timmermann L. Actualización en el diagnóstico y la terapia de la enfermedad de Parkinson idiopática. *Fortschr Neurol Psychiatr* 87(8):445-461, 2019.
- Zahn P, Jiang Q, Wang ZG, Li N, Yu H, Ding B. DNA nanostructure-based imaging probes and drug carriers. *Chem Med Chem* 9(9):2013-20, 2014.
- Zharikov AD et al. shRNA targeting  $\alpha$ -synuclein prevents neurodegeneration in a Parkinson's disease model. *J Clin Invest* 125(7):2721-2735, 2015.

## GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

La **Genética Humana** a la introducción de técnicas de genética molecular, ha abierto promisorias perspectivas en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades del sistema nervioso. La concreción del **Proyecto Genoma Humano (PGH)** (2003) ha permitido describir las características generales del *genoma* de la especie humana y del *proteoma* de las células humanas.

El **núcleo celular** contiene **ADN** con toda la información necesaria para determinar la expresión proteica que permite el desarrollo, la diferenciación y el crecimiento de los tejidos.

El **ADN** tiene una estructura de *doble hélice de cadenas complementarias*, con polaridad opuesta y unidas por puentes de hidrógeno. Las dos hélices pueden separarse por un proceso de *desnaturalización* y pueden volver a asociarse por un proceso de *renaturalización o hibridación*. Estas propiedades permiten la *transmisión de la información*. El **ADN nuclear (doble cadena)** se compacta mediante la formación de **nucleosoma, solenoide y cilindro eje**, hasta la formación del **cromosoma** (Fig. 35.1). Las regiones del cromosoma que definen proteínas se denominan **genes** y se hallan en *sitios cromosómicos específicos*.



Fig. 35.1 Cromosomas (123RF).

La información codificada del **ADN** es copiada a un **ARN** en un proceso de **transcripción** y es transportada fuera del núcleo hacia los **ribosomas**, donde *se decodifica* para generar una *secuencia específica de aminoácidos*, en un procedimiento denominado **traducción**. El orden es: célula: **ADN nuclear** (replicación): **cromosomas** → **genes** → **transcripción**: **ribosomas** (citoplasma): **ARN** (replicación) → **traducción** → **proteína**.

El *genoma nuclear* contiene 99% del **ADN** celular, con 3.000 Megabases (Mb) que se reparten entre 46 *cromosomas* (44 autosomas y 2 cromosomas sexuales: X-Y). El número de *genes* que contiene el genoma nuclear humano se estima en un rango de 30.000 a 150.000. Los *genes* presentan *dos cadenas (doble hélice)*

ce) de ADN compuestas por *nucleótidos*: fosfato, desoxirribosa, bases nitrogenadas: *adenina* (A), *guanina* (G), *citocina* (C), *timina* (T). Los humanos somos idénticos en un 99.8% (Fig. 35.2).

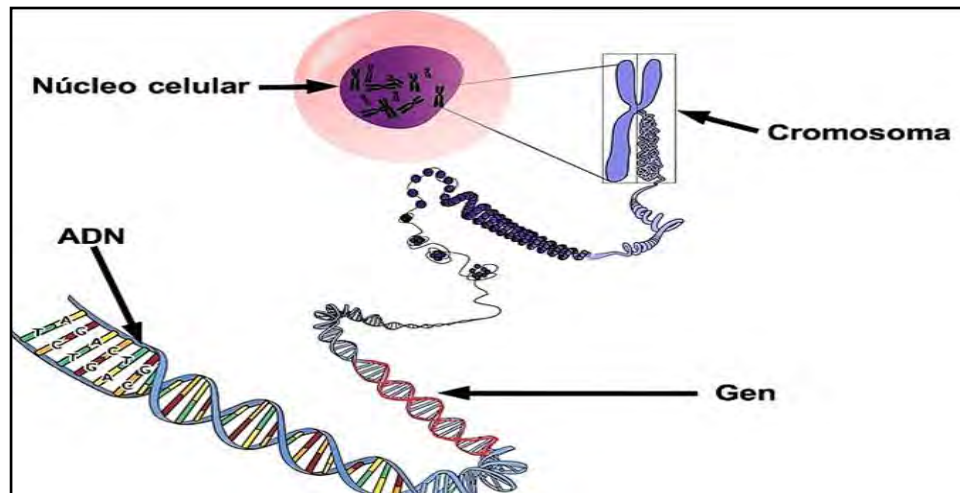


Fig. 35.2 Célula, núcleo, cromosomas, ADN (slideshare).

Cada gen comprende *exones traducibles* e *intrones no traducibles*, una *región anterior* no traducible (SANT), una *región posterior* (SPNT), una *región promotora* cercana e *intensificadores* o *silenciadores* más lejanos. Las *mutaciones* son cambios permanentes de la información contenida en el ADN que se producen por errores en el proceso de replicación, acelerados por radiaciones ionizantes o diversos químicos. Existen sofisticados *mecanismos de reparación del ADN*.

Los *trastornos genéticos* del sistema nervioso son causados por mutación en un gen y afectan su desarrollo y funcionamiento. Algunos trastornos cerebrales genéticos se deben a las mutaciones genéticas por *exposición ambiental*. Otras enfermedades son hereditarias, lo que significa que un *gen mutante se transmite entre familiares*. También existen trastornos causados por una *combinación de cambios genéticos y ambientales*.

**1. Leucodistrofias:** son *desórdenes genéticos hereditarios* debidos a la *desmielinización de la vaina de mielina* que cubre los axones (Fig. 35.3).

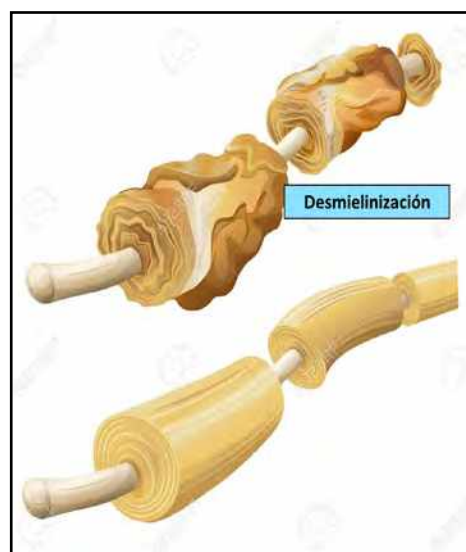


Fig. 35.3 Desmielinización de axones (123RF).

Es una *enfermedad desmielinizante primaria*, por defecto de las enzimas de la mielina, o *secundaria*, por procesos de variado origen: vascular, infeccioso, autoinmune o tóxico.

Presenta alteraciones motoras y visuales. En el lactante predomina la detención y retraso del desarrollo psicomotor con irritabilidad, dificultad en la alimentación y síndrome piramidal. Es frecuente la aparición de ceguera por atrofia óptica. Desde el año de vida, el síntoma inicial principal es la alteración de la marcha, que es atáxica o espástica con hipotonía. Luego aparecen alteraciones de la conducta y del aprendizaje. Si se manifiesta desde los cinco años hay: problemas de comportamiento e hiperkinesia en la primera fase, seguidos de déficit de atención, concentración, aprendizaje y lenguaje. En una etapa posterior, se desarrollan parálisis espásticas, movimientos anormales y espasmos tónicos, que evolucionan a un estado de disminución irreversible de la capacidad mental y rigidez cerebral. En el adulto los síntomas predominantes son los psiquiátricos. Pueden presentarse aislados o preceden durante muchos años a los síntomas neurológicos.

**a. Enfermedad de Krabbe:** es neurodegenerativa y de herencia *autosómica recesiva*. Es una *enfermedad lisosómica* con deficiencia de  $\beta$  galactocerebrosidasa, responsable de la conversión de galactosilceramida a ceramida y de la psicósina a la esfingosina. Es codificada por el **gen GALC** localizado en el *brazo largo del cromosoma 14*.

Presenta destrucción de la mielina, gliosis y macrófagos perivasculares. Cursa con alteraciones neurológicas y trastornos psicomotores (Fig. 35.4).

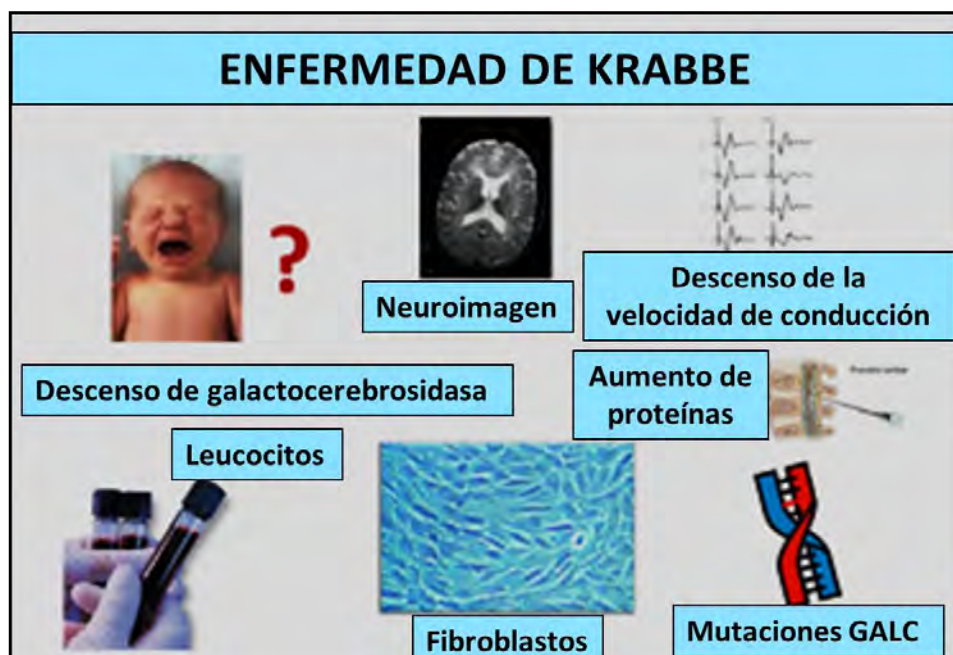


Fig. 35.4 Enfermedad de Krabbe (123RF).

**b. Leucodistrofia metacromática:** *enfermedad desmielinizante* con deficiencia de *arilsulfatasa*. Se sospecha cuando se detectan *gránulos metacromáticos* en la biopsia conjuntival o nervio sural mediante valoración enzimática de la arilsulfatasa en leucocitos. Acumula compuestos denominados sulfatidos que genera una desmielinización en el SNC. Presenta síntomas neurológicos y psiquiátricos. Se han detectado mutaciones del **gen ARS-A** (cromosoma 22) y **PSAP** (cromosoma 10) (Fig. 35.5).

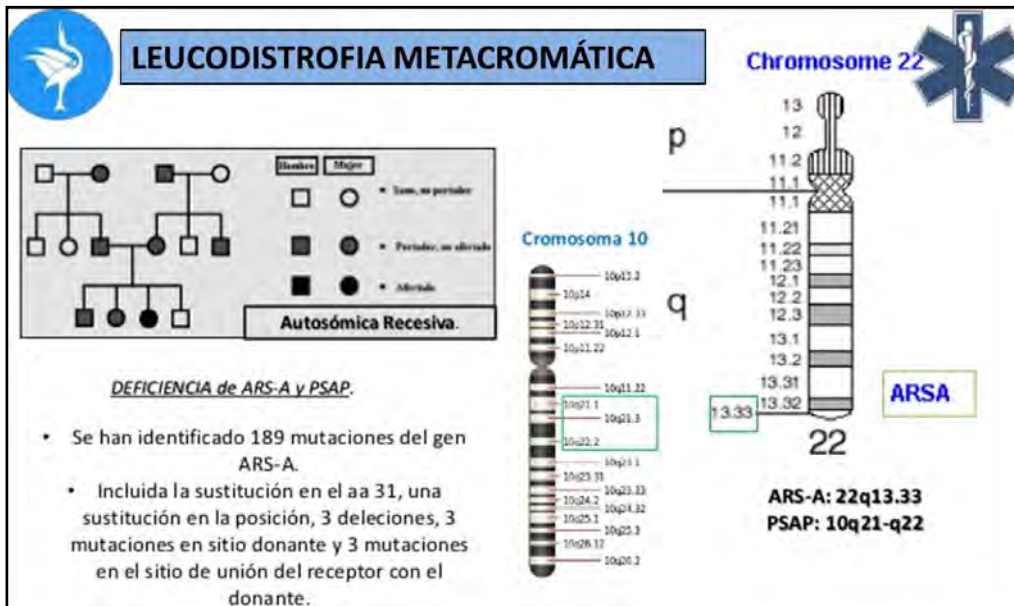


Fig. 35.5 Leucodistrofia metacromática (López Ugalde JA).

c. **Adrenoleucodistrofia:** enfermedad hereditaria transmitida por el  *cromosoma X*  que produce una  *desmielinización*  intensa. En adultos es una  *adrenomielopatía*  con una neuropatía mixta, motora y sensorial, con paraplejía espástica.

Ambos procesos cursan con niveles circulantes elevados de ácidos grasos de cadenas largas que provocan insuficiencia suprarrenal. Es una forma heredada como un rasgo  *genético recesivo ligado al cromosoma X*  (Fig. 35.6).

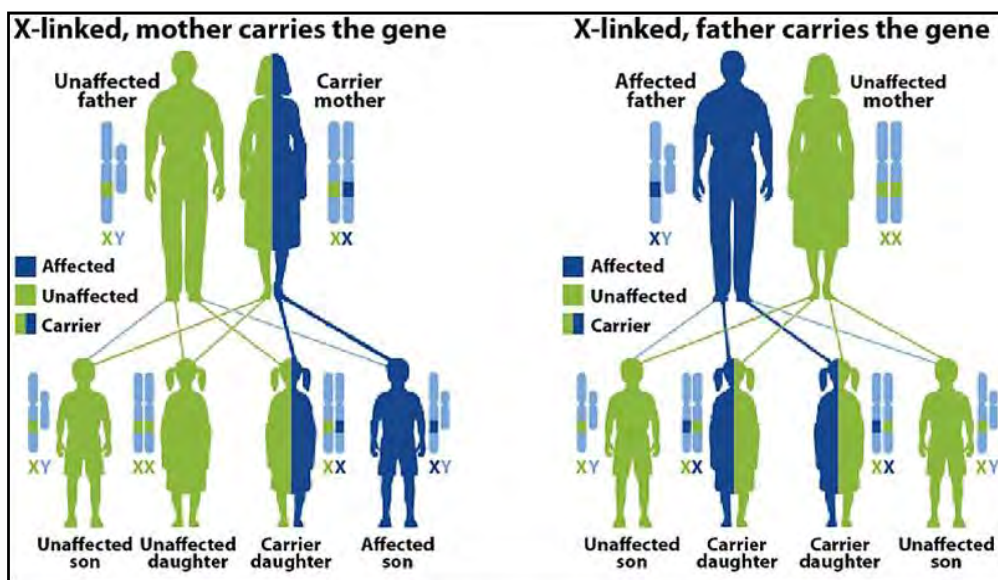


Fig. 35.6 Adrenoleucodistrofia (Adrenoleukodystrophy.info).

Presenta un incorrecto funcionamiento del  *peroxisoma* . Este trastorno es consecuencia del mal funcionamiento del metabolismo de los ácidos grasos de cadena larga que deben ser rotos por los peroxisomas antes de que puedan servir para realizar el proceso de  $\beta$  oxidación. Se caracteriza por la presencia de una degeneración progresiva de la  *corteza suprarrenal*  que produce una insuficiencia suprarrenal, asociada a desmielinización de la sustancia blanca del SNC, con pérdida de la cubierta de mielina.

**d. Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher:** se caracteriza por la pérdida progresiva de la grasa de la vaina de mielina que cubre las fibras nerviosas del cerebro y las glándulas adrenales. En general, se hereda como un *rasgo recesivo ligado al sexo* que afecta a varones; sin embargo, en mujeres se han descrito algunos casos de herencia dominante. Presenta problemas de coordinación, habilidades motoras y aprendizaje. Hay mutación del **gen PLP1** (proteolípido proteína 1 de mielina) en 5-20% de los casos (**g. 35.7**).

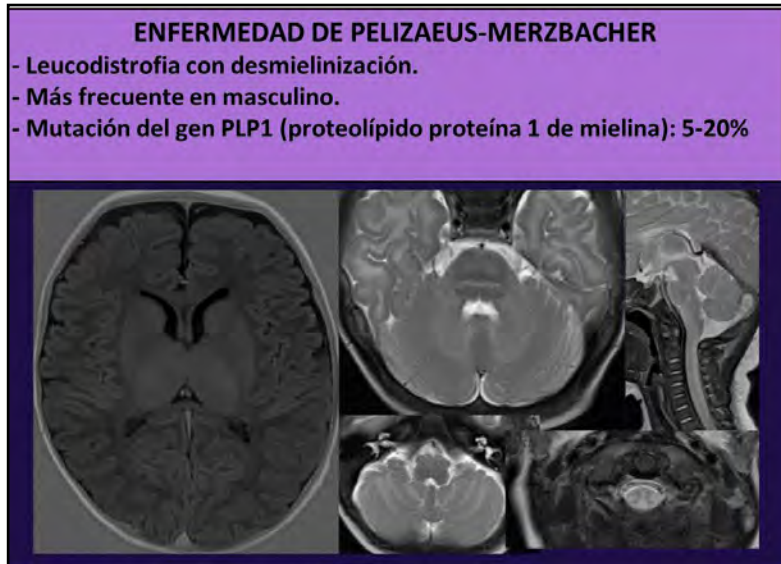


Fig. 35.7 Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher ([ghr.nlm.nih.gov/condition](http://ghr.nlm.nih.gov/condition)).

**2. Fenilcetonuria:** alteración congénita del metabolismo causada por la carencia de la enzima *fenilalanina hidroxilasa*, con incapacidad de metabolizar el aminoácido tirosina a partir de fenilalanina, a nivel hepático. Presenta un patrón de herencia *autosómico recesivo*. La fenilalanina se acumula y resulta tóxica para el SNC, ocasionando daño cerebral. Al nacer hay elevación de la fenilalanina en el plasma hasta un nivel 30 veces superior al normal. Debe tratarse temprano para evitar la acumulación de este aminoácido en la sangre, y así un daño en el desarrollo cerebral. Los pacientes que modifican sus conductas alimenticias a tiempo tendrán un desarrollo normal (**g. 35.8**).

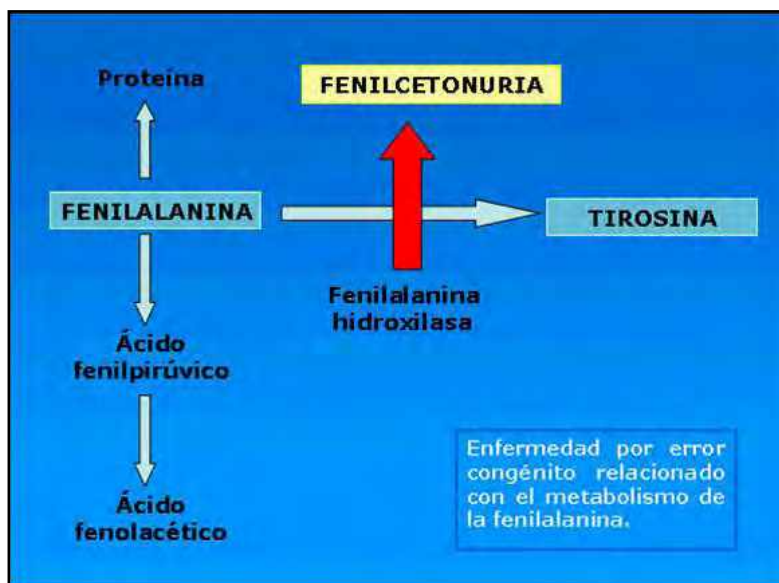


Fig. 35.8 Fenilcetonuria (Enfermedades raras).

**3. Enfermedad de Tay-Sachs:** enfermedad rara que afecta al SNC de carácter hereditario *autosómico recesivo*. Es una *enfermedad por depósito lisosomal*. Los individuos que la padecen son incapaces de producir una enzima lisosómica llamada *hexosaminidasa-A* que participa en la degradación de los gangliosidos, un tipo de esfingolípido, que se acumulan y degeneran el SNC (Fig. 35.9).

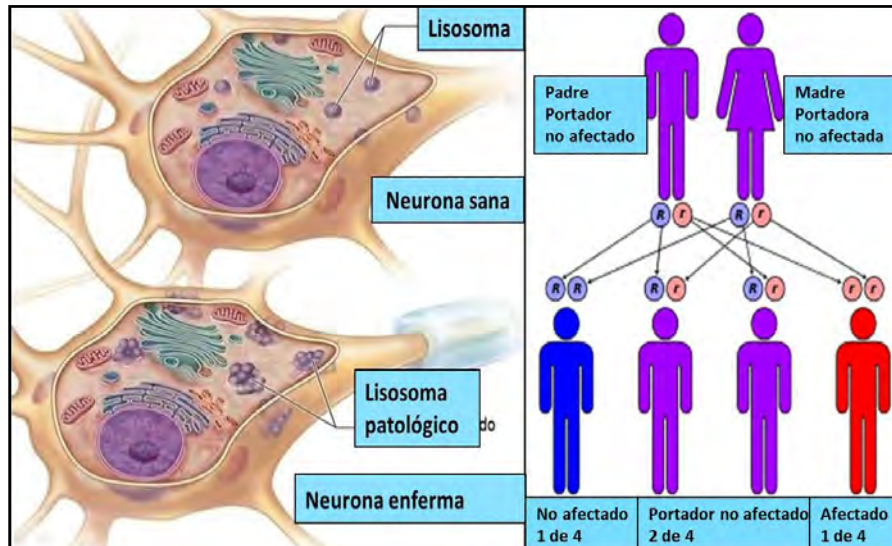


Fig. 35.9 Enfermedad de Tay-Sachs (Web).

**4. Enfermedad de Wilson (degeneración hepatolenticular):** es una *enfermedad hereditaria autosómica recesiva*. El gen defectuoso responsable sería *ATP7B* que se ubica en el *brazo largo del cromosoma 13*, que codifica un *transportador de cobre* que transfiere el metal desde los hepatocitos hasta la bilis. Hay incapacidad de la *ceruloplasmina* para combinarse con el cobre. Se asocia con la tríada clásica de cirrosis, manifestaciones neurológicas y el hallazgo ocular de los anillos de Kayser-Fleischer. Desarrolla enfermedad hepática (cirrosis, insuficiencia hepática) (Fig. 35.10).



Fig. 35.10 Enfermedad de Wilson (Educandose.com).

**5. Ataxias:**

**a. Ataxia de Friedreich:** enfermedad hereditaria que causa daño progresivo al sistema nervioso con perturbaciones en la marcha, problemas del lenguaje y hasta enfermedad cardíaca. Hay problemas de coordinación tales como movimientos torpes e inestabilidad. Produce *degeneración de tejido nervioso en médula espinal y nervios que controlan el movimiento muscular de brazos y piernas*. Se pierde parte de la

vaina de mielina. Primero aparece ataxia de la marcha que se propaga a brazos y luego al tronco. Con el tiempo, los músculos comienzan a debilitarse y se desarrollan las deformidades. Hay pérdida de reflejos tendinosos, pérdida de la sensibilidad en las extremidades, disartria, nistagmo, dolor torácico y dificultad respiratoria. Puede desarrollarse cardiomiopatía, fibrosis del miocardio e insuficiencia cardíaca. Es una *enfermedad autosómica recesiva*, lo que significa que el paciente debe heredar dos genes afectados, uno de cada padre, para que se desarrolle la enfermedad. Hay alteración de la proteína **frataxina** que se halla en las *mitocondrias* y desencadena estrés oxidativo. Presenta mutaciones en el **gen FRDA** (*cromosoma 9q13*, expansión del *trinucleótido GAA* la más prevalente (Fig. 35.11).

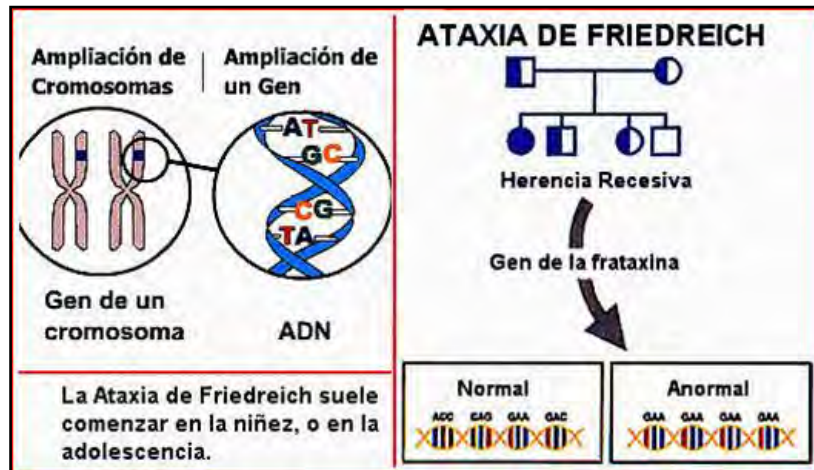


Fig. 35.11 Ataxia de Friedreich (Blogspot.com).

**b. Ataxias espino-cerebelosas del adulto:** muestran una gran heterogeneidad genética. Se ha detectado la mutación en el 50%, siendo la forma más prevalente la denominada **SCA3**. El análisis molecular de los genes asociados a ataxias es fundamental para establecer un diagnóstico clínico correcto. En la mayoría de los casos se detecta una mutación dinámica por expansión del **trinucleótido CAG** (citosa-adeninaguanina) en la región codificante del gen que se traduce en un tracto de *poliglutaminas*.

**Tipo I:** manifestaciones cerebelosas, piramidales, extrapiramidales, amiotrofia, demencia.

**Tipo II:** manifestaciones cerebelosas y degeneración retiniana.

**Tipo III:** manifestaciones cerebelosas puras.

**Tipo IV:** manifestaciones cerebelosas y convulsiones (Fig. 5.12).

**ATAXIA ESPINOCEREBELOSA**

Tipos de ataxias cerebelosas	Manifestaciones clínicas	Formas moleculares de las SCA
Tipo I	Manifestaciones cerebelosas, piramidales, extrapiramidales, amiotrofia y demencia	SCA 1, 2, 3, 4, 8, 12, 13, 7, 19-25, 28, 29, DRPLA
Tipo II	Manifestaciones cerebelosas y degeneración retiniana	SCA 7
Tipo III	Manifestaciones cerebelosas puras	SCA 4, 5, 6, 11, 14, 15, 22, 26
Tipo IV	Manifestaciones cerebelosas y convulsiones	SCA 10, 17

Cerebelo

Médula: cordones posteriores

Fig. 35.12 Ataxia espino-cerebelosa (Wix.com).



**6. Enfermedad de Huntington:** enfermedad hereditaria (autosómica dominante) degenerativa progresiva que altera las neuronas en algunas áreas del cerebro. Se producen movimientos incontrolados, pérdida de la capacidad intelectual y trastornos emocionales. Presenta mutaciones en el **gen HTT** ( *cromosoma 4*) (Fig. 35.13).

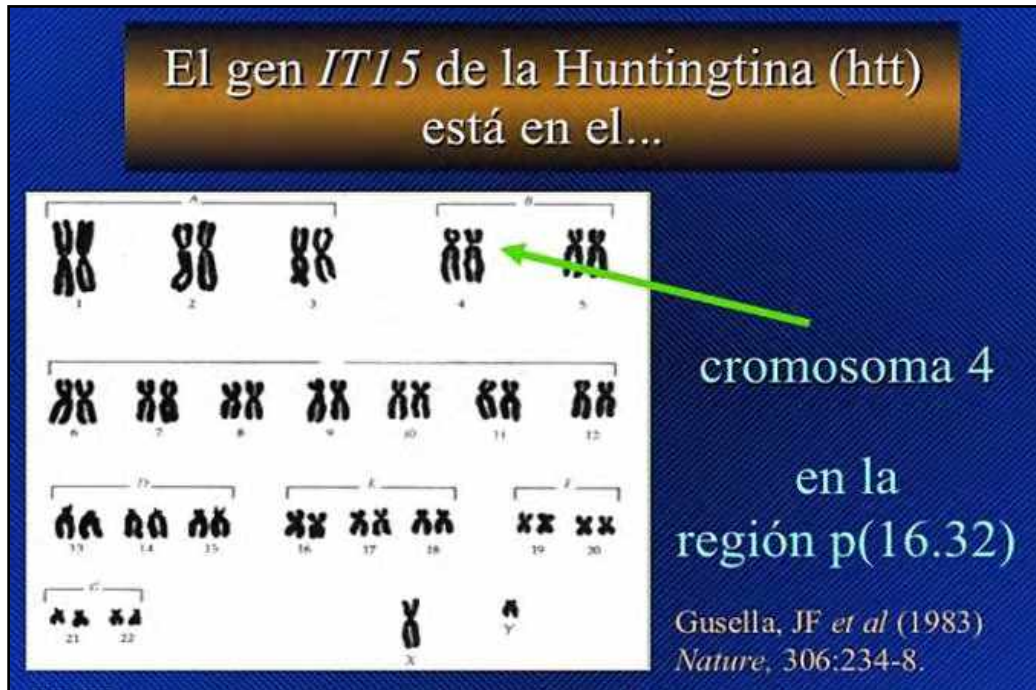


Fig. 35.13 Enfermedad de Huntington (Gusella JF).

**7. Enfermedad de Alzheimer (EA):** es la forma más común de demencia y de *neurodegeneración*, con casi 44 millones de afectados a nivel mundial.

**A. EA hereditaria o de aparición temprana:** es heredada y afecta a menos del 10% de los pacientes. Se desarrolla antes de los 65 años, y en personas tan jóvenes como de 35. Es causada por una de las tres mutaciones en los *cromosomas 1, 14 y 21*. Todos los descendientes de la misma generación tienen una probabilidad de 50/50 de desarrollarla.

**B. EA de aparición tardía:** se desarrolla después de los 65 años. No tiene causa conocida y no muestra un obvio patrón de herencia. El **gen ApoE** en el *cromosoma 19* tiene tres formas: **ApoE2, ApoE3 y ApoE4**. Los estudios han demostrado que las personas que heredan la versión **E4** del gen tienen más probabilidad de desarrollar la EA tardía. Los científicos estiman que otros cuatro a siete genes influyen en el riesgo de desarrollar la EA de aparición tardía. Dos de estos genes son el **UBQLN1** y **SORL1**, que se encuentran en los *cromosomas 9 y 11*.

**Otros genes detectados en EA de aparición tardía:**

- **ABCA7.** Parece estar vinculado con un riesgo más elevado de tener EA. Parece estar relacionado con la función que desempeña el gen que regula el empleo del colesterol.
- **CLU.** Este gen ayuda a regular la eliminación de  $\beta$  amiloide del cerebro. Habría un desequilibrio en su producción y eliminación.
- **CRI.** Una carencia de la proteína que este gen produce puede contribuir a la inflamación crónica del cerebro.
- **PICALM.** Este gen está vinculado con el proceso por el cual las neuronas se comunican entre sí. La comunicación neuronal fluida es importante para que la función neuronal y la formación de la memoria sean correctas.

- **PLD3**. Los científicos no saben qué función desempeña el gen PLD3 en el cerebro. Se lo vinculó recientemente con un riesgo mayor de aparición de EA.
- **TREM2**. Este gen participa en la regulación de la respuesta del cerebro a la inflamación.
- **SORL1**. Algunas variantes de este gen en el cromosoma 11 están asociadas con EA (Fig. 35.14).

Gen	Relación con:
APOE	A $\beta$
BIN1	A $\beta$ /Tau
ABC47	-
ATXN1	A $\beta$
CD33	A $\beta$
CLU	A $\beta$
CR1	A $\beta$
PICALM	A $\beta$ /Tau
TREM2	A $\beta$

Fig. 35.14 Enfermedad de Alzheimer: genes (Instituto Roche).

Los ARN circulares (circRNA) representan un grupo especial de entidades de ARNs estables no codificantes, monocatenarias, abundantes en el transcriptoma eucariótico. Estas formas circulares de ARN están enriquecidas en el cerebro humano y en los tejidos retinales. Informes recientes mostraron que el circRNA es un jugador importante en el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la EA. Con la progresión de la edad, el nivel de circRNA aumenta en el cerebro y también en trastornos neurológicos como EA, EP, neuropatías, neoplasias del sistema nervioso y enfermedades priónicas. Un circRNA altamente representado en el cerebro humano y la retina es un ciRS-7 (CDR1as) que actúa como un inhibidor de miRNA endógeno, anticomplementario para apagar el funcionamiento normal de miRNA-7. Un nivel bajo de CDR1 puede llevar a un aumento en la expresión de miR-7 que regula a la baja la actividad de la proteína ligasa A de ubiquitina (UBE2A), un importante objetivo de EA, funcionalmente involucrado en la eliminación de péptidos amiloides tóxicos del cerebro. Se sugiere que el circRNA se puede considerar como un biomarcador potencial y un objetivo terapéutico en el diagnóstico y el tratamiento de la EA.

**8. Esclerosis lateral amiotrófica (ELA):** la mayoría de las personas afectadas tienen una forma esporádica (no hereditaria) de ELA. Se cree que estos casos son causados por una interacción entre factores genéticos y ambientales, lo que significa que hay personas que tienen mayor probabilidad de padecer la enfermedad, pero solamente la desarrollan después de entrar en contacto con un factor ambiental desencadenante. Alrededor del 10% de las personas con ELA tienen un familiar afectado.

**A. ELA hereditaria o familiar (cuadro 35.1, Fig. 35.15):** cromosomas y genes afectados.

Categoría	Herencia	Cromosoma	Gen
ELA1-T	AD/AR	21q22	SOD1
ELA2-J	AR	2q33-35	Elaina
ELA3-T	AD	18q21	-
ELA4-J	AD	9q34	Senataxina
ELA5-J	AR	15q15,1-12,2	Espataxina
ELA6-T	AD	16q12,1-12,2	FUS-TLS
ELA7-T	AD	20p tel	-
ELA8-A	AD	20q13	Proteína VAMP
ELA9-A	AD	14q11	ANG
ELA10-T	AD	1q36.22	TARDBP
ELA11-J	AD	6q21	FIG4
ELA12-A	AD/AR	10p15-14	Optineurina
ELAX-A	Xd	Xp11	Ubiquilina 2
ELA/DFTL	AD	9q21-22	C9orf72
<b>Enfermedad de neurona motora inferior progresiva</b>			
PBP	AD	2p13	Dinactina
<b>Atrofia muscular espinal y bulbar</b>			
AMEB	XR	Xq21-22	Recept.andrógenos

Se están investigando complejos mecanismos moleculares subyacentes a la ELA. Se registraron numerosas mutaciones genéticas en pacientes con ELA, muchos de los cuales se encuentran en genes que codifican proteínas de unión a ARN (**RBP**), incluyendo TDP-43, FUS, ATXN2, TAF15, EWSR1, hnR - NPA1, hnRNPA2/B1, MATR3 y TIA1. Las evidencias sugieren que la desregulación del metabolismo del ARN, la mala localización citoplásmica de las RBP, la disfunción en la dinámica de los gránulos de RBP por estrés y el aumento de la propensión de las RBP mutantes a agregar pueden conducir a la patogénesis del ELA. Se han analizado microARN (**miARN**) implicados en ELA. Se demostraron 661 miRNAs.

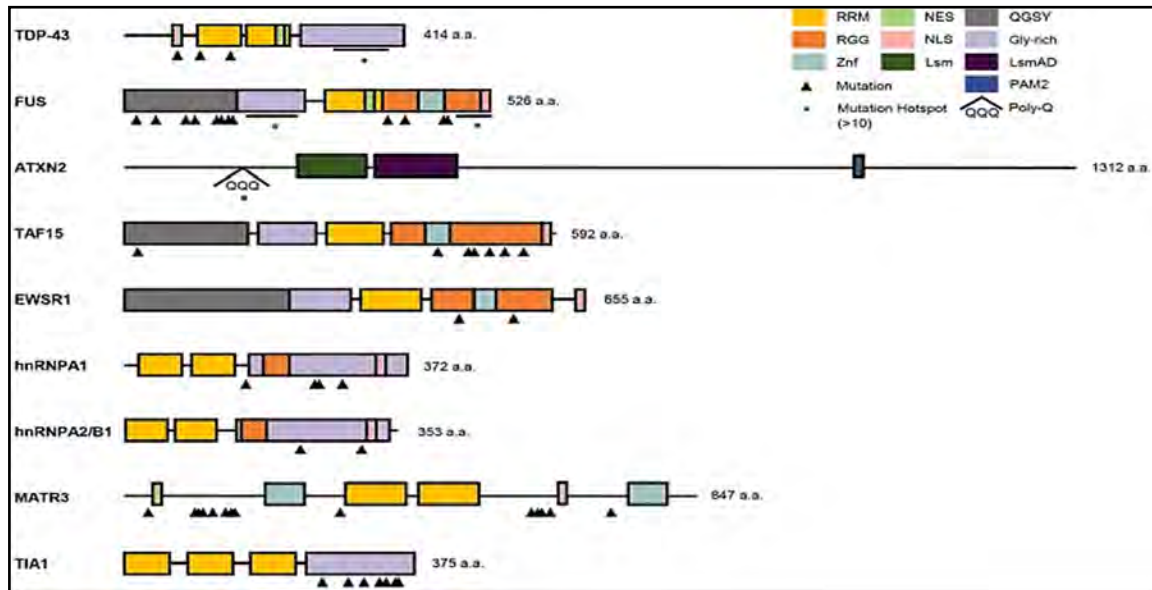


Fig. 35.15 Dominios funcionales y mutaciones ligadas a ALS en proteínas de unión a ARN.

Las puntas de flecha indican mutaciones únicas y los asteriscos denotan puntos calientes de mutación encontrados en casos de ELA familiares y esporádicos. RRM: motivo de reconocimiento de ARN; RGG: región rica en arginina/glicina; Znf: motivo de dedo de zinc; NES: señal de exportación nuclear; NLS: señal de localización nuclear; Lsm: dominio de proteína like-Sm; QGSY: glutamina, glicina, serina y región rica en tirosina; región rica en glicina, rica en glicina; LsmAD: dominio asociado a Lsm; PAM2: motivo que interactúa con PABP 2; Poly-Q: repetición de poliglutamina; aa: aminoácidos (ciberned).

**B. ELA esporádica:** el 90% de los casos son esporádicos, lo que quiere decir que no hay otros casos en la familia. Parece haber variaciones genéticas que aumentan la susceptibilidad de desarrollar la ELA y factores ambientales que la desencadenan.

*Factores ambientales predisponentes:*

- *Estrés oxidativo:* desequilibrio entre las moléculas que contienen oxígeno y la capacidad del cuerpo para convertirlos a la forma menos tóxica por *disfunción mitocondrial*.
- *Anormalidades del sistema inmune.*
- *Toxicidad del glutamato:* la sustancia conocida como glutamato (neurotransmisor del SNC) parece acumularse en los espacios alrededor de las neuronas después de que termina su función de señalización. El *riluzol* (Rilutek) disminuye los niveles de glutamato.
- *Exposición a sustancias tóxicas:* cianobacteria.

**9. Esclerosis múltiple (EM):** enfermedad compleja que en ocasiones se riga por un *patrón de herencia poligénico*, en el que diversos genes sometidos a factores ambientales desconocidos contribuyen a predisponer EM. Riesgo de sufrir EM para la población general: 0,1-0,2%, riesgo para un familiar directo de un paciente con EM: muy bajo. En torno a 3-5% para los familiares de primer grado (padres, madres, hijos, hermanos) y 2,5% para los de segundo y tercer grado (tíos, primos, sobrinos). Una mutación en el **gen NR1H3** incrementa un 70% el riesgo de desarrollar EM. **Mutaciones más conocidas hasta el momento:** decenas de genes pueden aumentar la susceptibilidad a padecer EM. **Gen HLA-DRB1:** regula el funcionamiento del sistema inmunitario (Fig. 35.16).

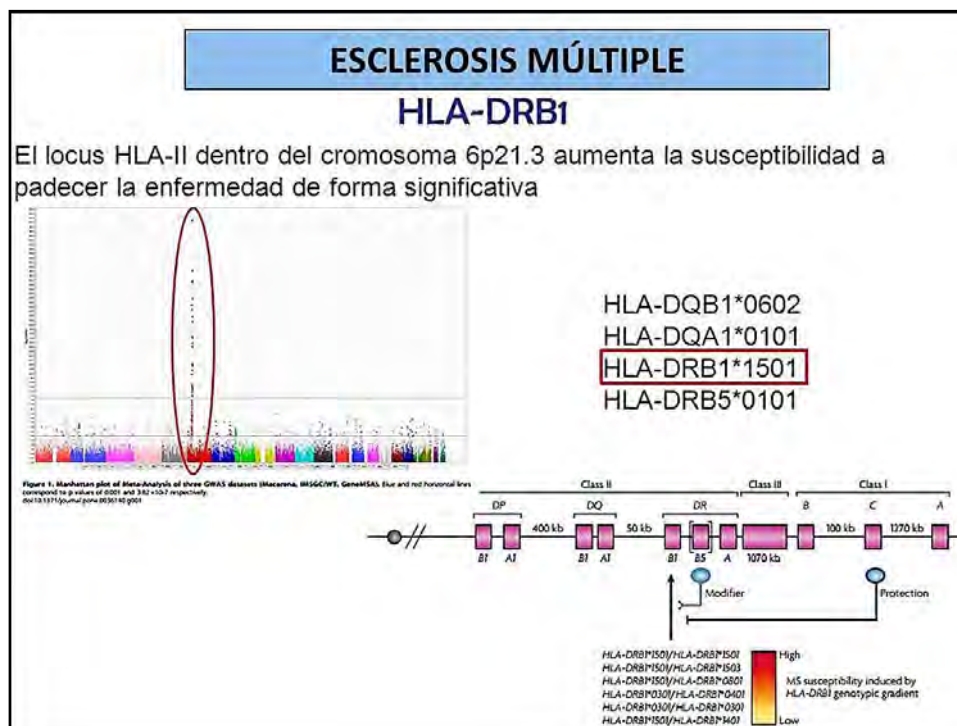


Fig. 35.16 Esclerosis múltiple (EM) (Slideplayer).

**10. Enfermedad de Parkinson:** *trastorno neurodegenerativo crónico* que conduce a una incapacidad progresiva con *pérdida de neuronas secretoras de dopamina en sustancia nigra y ganglios de la base del encéfalo*. Hay *mutaciones genéticas* PARK1 (sinucleína  $\alpha$ ), PARK2-5-7-10 que determinan cambios en la configuración de las proteínas y *factores ambientales* con defectos mitocondriales y estrés oxidativo. El proceso lleva al depósito de agregados proteicos tóxicos, disfunción y muerte neuronal. Ver **cuadro 35.2**.

Locus	Cromosoma	Herencia	Proteína	Función
PARK1	4q21	AD	$\alpha$ -sinucleína	NC
PARK2	6q25.2-27	AR	parkina	E3ubiquitin-ligasa
PARK3	2p13	AD	NC	NC
PARK5	4p14	AD	UCH-L1	Ubiquitina C- hidrolasa
PARK6	1p36	AR	PINK1	Proteinquinasa mitocondrial
PARK7	1p36	AR	DJ-1	Chaperona:estrés oxidativo
PARK8	12p11,2	AD	Dardarina	LRRK2 proteinquinasa
PARK10	1p32	AD	NC	NC
PARK11	2q36	AD	NC	NC

Cuadro 35.2 AD: autosómica dominante; AR: autosómica recesiva. NC: no conocida.

**1. Enfermedad de Refsum:** pertenece al grupo de las enfermedades leucodistróficas y se caracteriza por una acumulación de ácido *fánico*. El primer síntoma es la hemeralopatía (pérdida de visión en la oscuridad), seguida por episodios de polineuropatía crónica motora distal, sordera perceptiva, anosmia, ataxia cerebelosa. Se transmite de forma *autosómica recesiva*. El ácido *fánico* provoca lesiones en la retina, el cerebro y en el SNP. La etiología implica mutaciones en el **gen PHYN** que codifica para la enzima del peroxisoma *fanoil-CoA hidroxilasa (PhyH)*, que oxida en  $\alpha$  ácido *fánico* (**Fig. 35.17**).

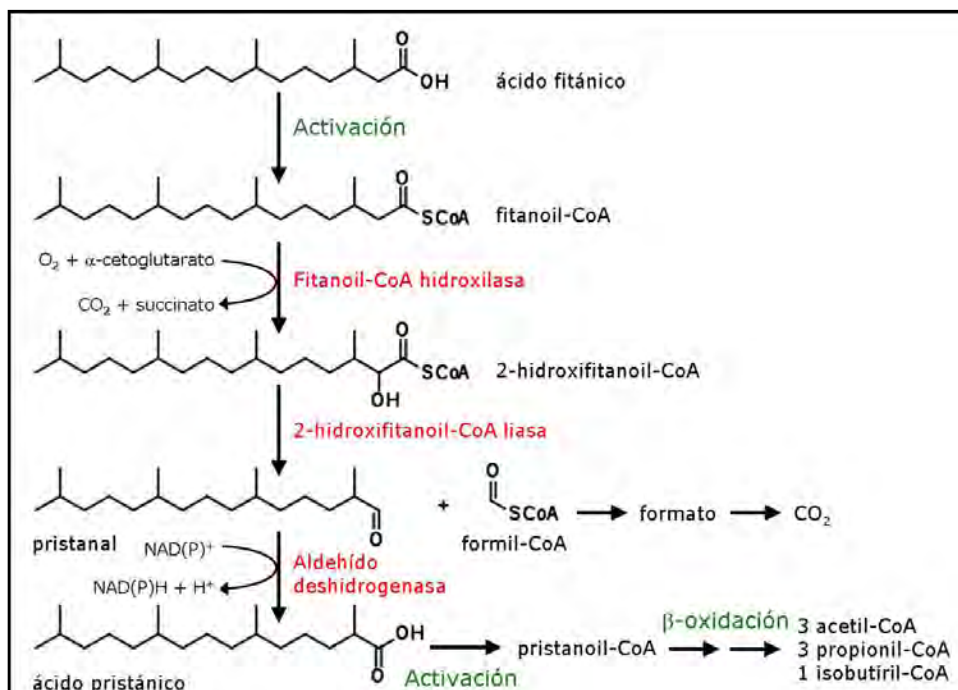
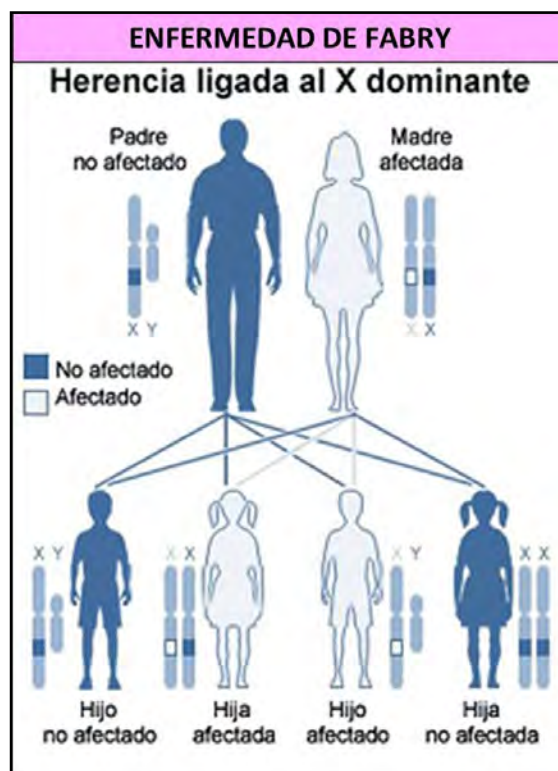


Fig. 35.17 Enfermedad de Refsum (Biomodel.uah.es).

**12. Enfermedad de Fabry:** enfermedad de almacenamiento lisosómico hereditaria ligada al cromosoma X, derivada de mutaciones en el gen que codifica la  $\alpha$ -galactosidasa. Hay dificultad para metabolizar **globotriosilceramida** en los lisosomas, produciéndose la acumulación generalizada que afecta a distintos órganos (Fig. 35.18).



35.18 Enfermedad de Fabry (Web).

**13. Neurofibromatosis (NF):** provoca la aparición de tumores localizados en los nervios en diversas partes del cuerpo. Afecta a la piel, huesos y sistema nervioso. Normalmente los tumores se originan en el tejido que rodea a los nervios. La mayor parte de los mismos son benignos, pero en ocasiones pueden volverse cancerosos.

La forma de herencia es *autosómica dominante*, es decir, es suficiente heredar un gen alterado de alguno de los padres para que aparezca la enfermedad. Por tanto, si alguno de los padres está afectado, existe un riesgo del 50% de que un hijo padezca la enfermedad. El 50% se debe a mutaciones espontáneas y los progenitores no están afectados.

**Tipo 1: enfermedad de von Recklinghausen o neurofibromatosis periférica (NF1):** es la forma más común. Presenta manchas color café que aparecen en la infancia y pueden aumentar en tamaño y número. También pueden observarse a veces pecas en el área de ingle/axila. La mayoría de adultos suelen desarrollar tumores benignos que se encuentran sobre o justo debajo de la piel y se localizan en los nervios cercanos a la médula espinal. Algunos individuos pueden desarrollar tumores en el nervio óptico (gliomas) que pueden causar pérdida parcial o total de la visión. También se detecta: hipertensión, baja estatura, macrocefalia, curvatura anormal de las piernas y escoliosis. Los niños con NF1 tienen dificultades de aprendizaje como déficit de atención con hiperactividad.

Está causada por mutaciones en el **gen NF1**, que da lugar a una proteína llamada **neurofibromina** que actúa como supresora de tumores, es decir, protege a las células del crecimiento y la división incontrolada propia de los tumores. Un 5% de los pacientes han perdido gran parte o todo el gen NF1 y el resto sufren sólo unos pequeños cambios. Todo esto provoca que la neurofibromina no se forme de manera adecuada. Hay mutación del *cromosoma 17* y es *herencia autosómica dominante* (Fig. 35.19).

ENFERMEDAD DE VON RECKLINGHAUSEN	
<b>HERENCIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>autosómica dominante</b></li> </ul>
<b>MUTACIÓN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• del cromosoma <b>17q11,2:</b></li> <li>• Codifica <b>neurofibromina:</b> supresor tumoral</li> </ul>
<b>GEN DE GRAN TAMAÑO</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gran variabilidad de fenotipos</li> <li>• Manifestaciones neoplásicas y displásicas</li> </ul>

Fig. 35.19 Enfermedad de von Recklinghausen (Chavez Cabrera DA).

**Tipo 2 (NF2):** presenta *schwannomas vestibulares* (octavo nervio craneal) y suelen producirse hacia los 30 años. Su nombre se debe a que se originan en las células de Schwann, células cuyo objetivo es proteger a las células nerviosas. Estos tumores en ocasiones presionan y dañan los nervios que se encuentran alrededor y según el lugar podría ocasionar una situación de grave peligro. La **NF2** está causada por mutaciones en el **gen NF2** que da lugar a una proteína llamada **schwanomina o merlina** que actúa también como supresora de tumores y se produce en el sistema nervioso, concretamente en las células de

Schwann. El funcionamiento anormal de esta proteína hace que las células de Schwann se multipliquen de forma incontrolada y den lugar a los tumores.

**Tipo 3 (NF3):** un tipo de neurofibromatosis recientemente reconocida ya que antes se englobaba dentro de la NF2. Es la menos frecuente de las tres formas de la enfermedad. La característica principal es el desarrollo de *schwannomas en diversas partes del cuerpo menos en el nervio vestibular*. Cuando los schwannomas aumentan de tamaño provocan un dolor muy intenso.

**14. Neuropatías hereditarias:** grupo de trastornos heredados que afectan el SNP:

**A. Motora y sensitiva**

**B. Motora**

**C. Sensitiva**

**D. Sensitiva y autonómica.**

*Síntomas sensitivos:* adormecimiento, hormigueo y dolor en pies y manos; *síntomas motores:* debilidad y pérdida de masa muscular; *síntomas autonómicos:* sudoración, hipotensión postural o insensibilidad al dolor. La **figura 35.20** presenta **neuropatías periféricas hereditarias**.

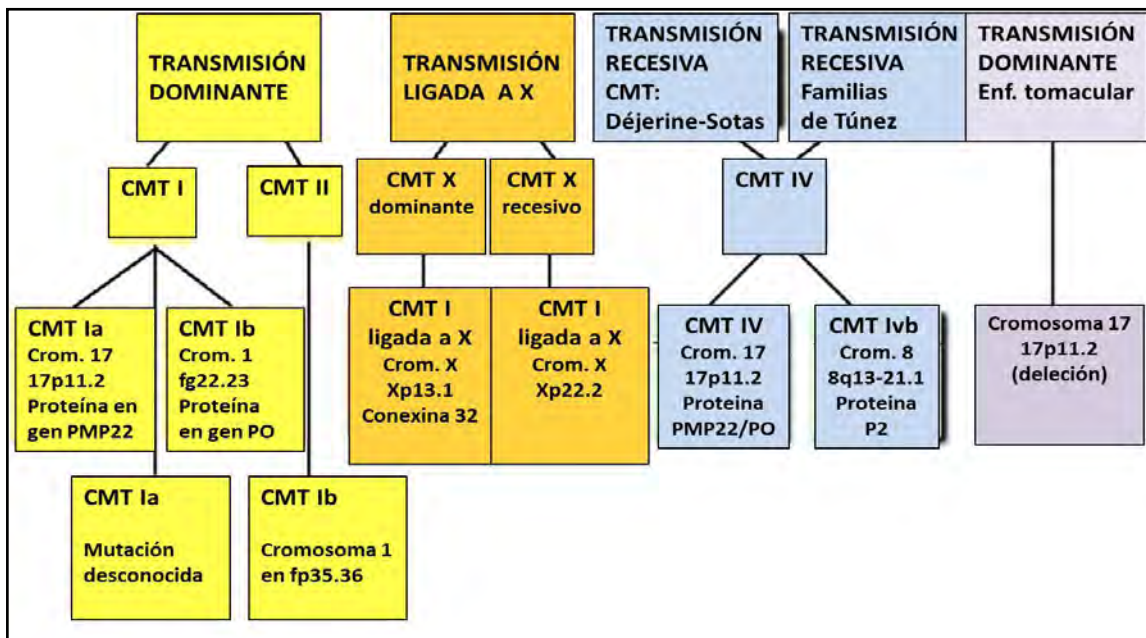


Fig. 35.20 Neuropatías hereditarias (Blogspot.com).

**CMTI** y **CMTII** son de transmisión dominante. **CMT1a:** afecta  *cromosoma 17, gen pMP22* y **CMT1b** al  *cromosoma 1, gen PO*. **CMT2:**  *cromosoma 1*. **CMTX:** ligada al  *cromosoma X*: dominante:  *cromosoma X*, proteína  *conexina 32* y recesiva:  *cromosoma X* en  *Xp22.2*.

**CMTIII:** Déjerine-Sotas (recesiva) → **CMTIV:**  *cromosomas 17 y 8*. Dominante:  *cromosoma 17*.

**A) Neuropatías hereditarias sensitivo-motrices (HMSN):**

**HMSN I (antigua CMT):**

- Herencia autosómica dominante.
- Desmielinización y remielinización.
- Velocidad de conducción (VC): muy descendida.

**HMSN II (antigua CMT):**

- Herencia autosómica dominante o recesiva.



- Afectación axonal.
- VC escasamente descendida o normal.

#### **HMSN III (antigua DS):**

- Herencia autosómica recesiva.
- Inicio en el lactante.
- Desmielinización y remielinización.
- VC muy descendida.

#### **B) Neuropatías hereditarias sensitivas (HSN)**

##### **HSN I (acropatía ulceromutilante):**

- Herencia autosómica dominante.

##### **HSN II (neuropatía sensitiva congénita)**

- Herencia autosómica recesiva.

##### **HSN III (síndrome de Riley-Day)**

- herencia autosómica recesiva.

##### **HSN IV (insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis):**

- Herencia autosómica recesiva

##### **HSN V (neuropatía sensitiva congénita: pérdida de fibras mielinizadas pequeñas)**

#### **Tipos de CMT:**

1. *Desmielinizante* (CMT1) cuando la conducción de mediano o cubital es < 38 m/seg.
2. *Axonal* (CMT2) si la velocidad de conducción es > 38 m/seg.
3. *Intermedia*: velocidad: 25-45 m/seg.
4. *Ligada al X*: hombres: forma desmielinizante y mujeres: forma axonal.
5. *Neuropatía* por hipersensibilidad a la presión.

#### **A) Neuropatías hereditarias sensitivo-motrices (HMSNI):**

- **HMSNI: tipo Charcot-Marie-Tooth (CMT) (g. 35.21).**

Los tipos que se presentan con mayor frecuencia son **CMT1**, **CMT2** y **CMTX**. El 70% de los casos de CMT1 corresponde al subtipo **CMT1a**, asociado a una duplicación de un fragmento en ADN *cromosoma 17p11.2-p12*, que codifica para la *proteína mielínica periférica 22 (PMP22)*. La VC es > 38 m/seg. La duplicación se halla en la gran mayoría de casos familiares y hasta en el 68% de los esporádicos.

Una característica típica incluye debilidad en los pies y de los músculos inferiores de la pierna, que pueden dar lugar a una deformación del pie y generar una marcha a pasos grandes que desencadena caídas frecuentes. La parte inferior de las piernas puede adquirir un aspecto *de botella de champán invertida* debido a la pérdida de masa muscular. Es causada por mutaciones en los genes que producen las proteínas relacionadas con la estructura y la función del axón del nervio periférico o de la capa de mielina. Estos nervios se degeneran y pierden lentamente la capacidad de comunicarse con los diversos miembros. La degeneración de los nervios motrices da lugar a la debilidad del músculo y a *atrofias* en las extremidades y la degeneración de los nervios sensitivos conlleva a una reducción en las sensaciones de calor, frío y dolor.

Aparece *desmielinización segmentaria y remielinización*. Pueden palpase los nervios periféricos.

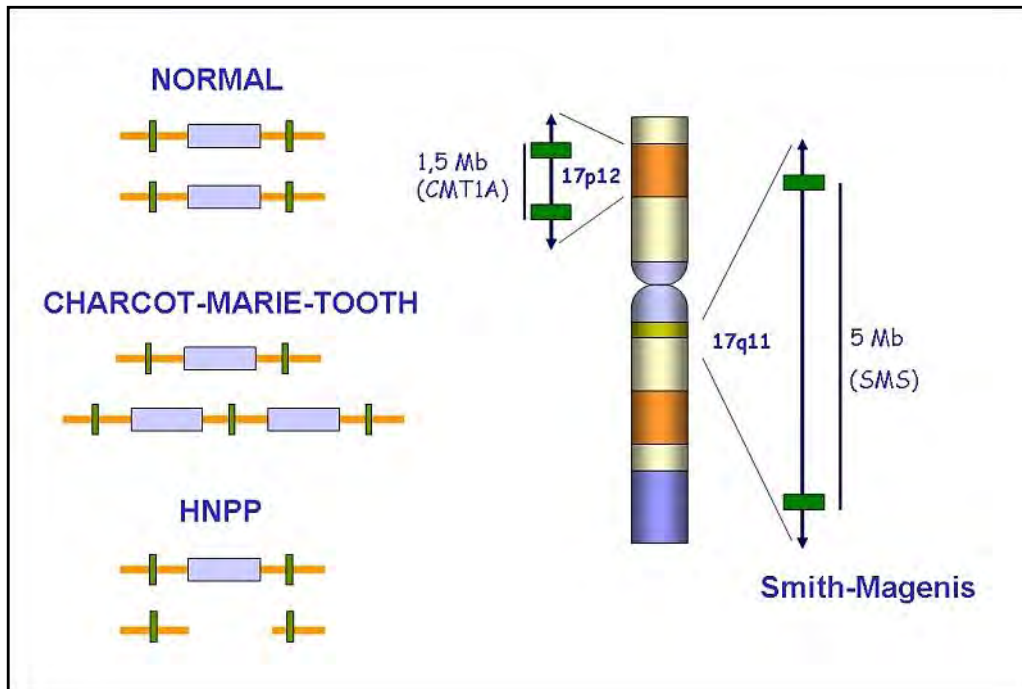


Fig. 35.21 Neuropatía Charcot-Marie-Tooth (CMT) (Genética Humana).

**B. HMSN II (antigua CMT):** evoluciona más lentamente y la debilidad suele desarrollarse más tarde. Los pacientes tienen velocidades de conducción nerviosa de relativa normalidad pero potenciales de acción de los nervios sensitivos y potenciales de acción musculares compuestos de baja amplitud. Las biopsias detectan degeneración axónica (walleriana).

**C. HMSNIII: neuropatía intersticial hipertrofia o enfermedad de Déjérine-Sottas:** raro trastorno autosómico recesivo que comienza en la infancia con debilidad e hipoestesia progresivas y reflejos osteotendinosos ausentes. La debilidad motora progresa lentamente. Aparece *desmielinización y remielinización*, que produce nervios periféricos hipertrofiados y bulbos de cebolla, que se detectan en la biopsia nerviosa.

#### TERAPIA GÉNICA EN ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS:

**1. Ataxia de Friedreich (AF):** en un modelo experimental se ha logrado revertirla mediante TG. La administración de **frataxina**, la proteína que es deficiente en pacientes con AF, fue capaz de revertir los cambios relacionados con la enfermedad.

La *ataxia sensorial*, la falta de coordinación del movimiento debido a la pérdida de información sensorial sobre la posición del cuerpo, es un evento temprano en la AF. Los síntomas neurológicos en esta enfermedad se deben principalmente a la degeneración de las *neuronas sensoriales y sus fibras nerviosas en la médula espinal y el cerebelo*.

Las posibles terapias para AF pueden provenir de diversos enfoques, incluida la TG. Los autores demostraron previamente que una estrategia que utiliza virus inocuos para administrar **frataxina** podría prevenir y revertir la miocardiopatía, en un modelo de AF en ratones. Sin embargo, la pregunta de si el daño sensorial del nervio periférico (neuropatía) podría revertirse permaneció sin respuesta. Se creó un modelo de ratón AF, que consideraron más adecuado para probar estrategias de terapia génica para la ataxia sensorial primaria asociada con este trastorno. El mismo está dirigido a las *neuronas propioceptivas*, que son responsables de transmitir información sobre la posición, el movimiento y el equilibrio del cuerpo. Los investigadores encontraron que el nuevo modelo imita la *ataxia sensorial y el daño nervioso asociado con AF*, aunque con un curso más rápido y severo. Los ratones exhibieron una pérdida progre-

siva de coordinación y alteraciones de la marcha. A continuación, administraron vectores virales que contienen frataxina en la vena, lo que impidió por completo el inicio del daño del nervio sensorial periférico. La administración intravenosa y cerebral combinada de estos vectores después de la aparición del deterioro del comportamiento revirtió los cambios conductuales, fisiológicos y celulares en una semana. Este estudio establece la prueba preclínica de concepto para el potencial de la TG en el tratamiento de la neuropatía sensorial AF. Se trata de terapia génica con virus adenoasociados.

**2. Neuropatía diabética:** pese a que se trata de un estudio realizado en animales de laboratorio, los resultados son importantes porque proporcionan la primera evidencia detallada de que el desarrollo de la TG podrá algún día ayudar a las personas con diabetes, en las que la neuropatía es una complicación común que causa un daño neurológico irreversible. En la neuropatía diabética habría deficiencia/disfunción de ciertos factores neurotróficos, que son proteínas esenciales para el adecuado funcionamiento neuronal.

Para conseguir penetrar en las células, los especialistas diseñaron *vectores del virus del herpes simple (VHS) desactivados*, que normalmente infectan a las neuronas sensoriales. Los vectores VHS fueron codificados con genes para uno de los dos factores de la *neurotrofia* (NGF) y *neurotrofia-3* (NT-3). Los investigadores indujeron diabetes en animales de laboratorio, lo que produjo el desarrollo de neuropatía periférica en las seis semanas siguientes. Una vez establecida la neuropatía, se trató a dos grupos con TG, uno recibió el vector codificado para NGF y un segundo grupo recibió el vector codificado para NT-3. Para comparar los resultados, otro grupo de animales diabéticos fue tratado con el vector VHS, codificado para un gen sin valor terapéutico, y un cuarto grupo no recibió tratamiento. Cinco semanas después de la inoculación se reevaluó la neuropatía y se vio que, tanto en los animales tratados con NGF como los tratados con NT-3, los síntomas de la neuropatía desaparecieron por completo, mientras que, en los animales diabéticos no tratados y en los tratados con el vector “vacío”, la neuropatía aún estaba presente.

**3. Enfermedad de Parkinson (EP):** se ha desarrollado un método de TG que puede dar pistas para detener algún día la EP, impidiendo su progresión y revirtiendo sus síntomas. Se hace por *administración intranasal, mediante nanopartículas* que contienen un gen capaz de rescatar las neuronas que mueren en el cerebro. La EP es una enfermedad neurodegenerativa devastadora que causa la muerte de las neuronas de dopamina en un área clave del cerebro: la *sustancia nigra*. La pérdida de estas neuronas produce el temblor y la lentitud de movimientos característicos, que empeoran con el tiempo.

Se ha obtenido el *factor neurotrófico* derivado de la línea celular glial (GDNF) como tratamiento para la EP. El GDNF es capaz de proteger a las *neuronas dopaminérgicas* de una lesión, restaurar la función de las dañadas y evitar la muerte neuronal en modelos experimentales de EP. Sin embargo, la acción del GDNF está limitada por su incapacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, por lo que requiere la inyección quirúrgica directa en el cerebro. Para eludir este problema, se está investigando la *administración intranasal de nanopartículas con un plásmido que lleva el gen para GDNF (pGDNF)*. Cuando se administra por vía intranasal a ratas, estas nanopartículas pGDNF aumentan la producción de GDNF en todo el cerebro durante largos períodos, evitando la necesidad de frecuentes redosificaciones.

**Células madre pluripotentes inducidas (iPSC) con genéticas** conocidas: las mutaciones, así como los portadores de formas esporádicas de la enfermedad, permitirán dilucidar nuevos componentes de los mecanismos moleculares de la EP. En el futuro, las *neuronas dopaminérgicas de las iPSC* podrán usarse para la terapia celular de la EP.

Vectores virales para terapia de enfermedades neurológicas: la TG se está convirtiendo en una opción viable para la intervención clínica, en gran parte debido al éxito y la seguridad de la generación actual de vectores basados en virus. Los vectores víricos han demostrado ser más eficientes en la administración de genes *in vivo* que los vectores de nanopartículas sintéticas y liposomas.

Cuadro 35.3: ejemplos de ensayos clínicos con vectores en enfermedades neurológicas.

Cuadro 35.3: Enfermedad	Vector	Trangénicos
<i>Ex vivo</i>		
Neuropatía óptica hereditaria	AAV	MT-ND4
Enfermedad de Alzheimer	Retrovirus	NGF
Leucodistrofia metacromática	Lentivirus	Arsa
Esclerosis múltiple	Retrovirus	MBP
Síndrome de Wiskott-Aldrich	Lentivirus	AVISPA
Adrenoleucodistrofia ligada X	Lentivirus	ABCD1
<i>In vivo</i>		
Enfermedad de Alzheimer	AAV	AADC
Glioblastoma multiforme	Adenovirus oncolítico	-
Neuropatía óptica hereditaria	AAV	MT-ND4
Enfermedad de Parkinson	AAV	NTRN
Atrofia muscular espinal tipo I	AAV	SMN

Se ha logrado: restauración de la visión en la *amaurosis congénita* utilizando vectores de virus adenoasociados (AAV); reducción de la neurodegeneración cerebral adicional en el cerebro en *leucodistrofia metacromática* y *adrenoleucodistrofia*, mediante la modificación genética *ex vivo* de células madre hematopoyéticas con vectores lentivirus.

En el caso de **HSV** y **retrovirus/lentivirus**, su genoma se transporta dentro de una cápside proteica rodeada por una envoltura de lipídica. Esta envoltura se puede fusionar de manera eficiente con la membrana plasmática de la célula que envía su contenido directamente al citoplasma con la liberación de ácidos nucleicos de la cápside y con la conversión a ADN o la entrega de ADN en el núcleo celular. Los virus adenoasociados (AAV) y **adenovirus**, tienen una cápside proteica que es absorbida por la endocitosis y han desarrollado ingeniosos medios para escapar del compartimento endosoma/lisosoma para entregar el ADN viral al núcleo. Al extraer el virus de sus propios genes y retener las señales de empaquetamiento, se pueden ubicar vectores virales en cultivo utilizando genes virales en *trans* para la replicación y la estructura del virus, generando un vehículo de entrega eficiente para el transgén de interés sin genes virales.

Las estrategias de TG que utilizan **vectores virales** incluyen el reemplazo de genes al traer una copia normal de un gen defectuoso utilizando vectores de AAV que se establecen como *episomas* en el núcleo celular y vectores de lentivirus que integran los transgenes en el genoma. Los **vectores de AAV y lentivirus** son capaces de infectar células en división y no división. Dichos vectores se pueden usar para administrar **siRNAs (shRNAs)/miRNAs** que pueden regular negativamente un **ARNm/proteína mutante** dominante negativo, a veces también disminuyendo copias del ARNm normal. Esto se combina con la entrega de un gen de reemplazo que contiene *mutaciones silenciosas*, lo que hace que el ARNm sea resistente a la escisión por la molécula de **ARNi**.

En el futuro, con **CRISPR** u otra tecnología de *edición de genes con vectores virales*, debería ser posible corregir defectos genéticos en enfermedades hereditarias de forma recesiva y eliminar genes mutantes en enfermedades hereditarias predominantes. Para enfermedades de etiología desconocida, las estrategias

han evolucionado para administrar factores neurotróficos, neurotransmisores, proteínas compensadoras y proteínas selectivamente tóxicas en el cerebro.

Los **vectores de AAV** están cerca de ser el vector de terapia génica ideal para el sistema nervioso, ya que: a) pueden mediar la *transferencia de genes tanto a las células mitóticas como a las postmitóticas*; b) *son neurotróficos* después de la infusión directa en el parénquima cerebral y pueden existir de manera estable en un estado episomal con una baja tasa de integración genómica; d) *no exhiben patogenicidad ni citotoxicidad*; e) tienen una *inmunogenicidad muy leve*, principalmente humoral y pueden fabricarse con títulos altos ( $-10^{14}$  partículas por ml), con alta pureza. Se ha demostrado que los vectores de AAV median en la expresión de transgenes estables en el cerebro humano durante > 10 años. Sin embargo, una limitación significativa de los vectores de AAV es su pequeña capacidad de empaquetamiento que crea limitaciones en el tamaño de la carga terapéutica.

## Referencias

- Akhter R. ARN circular y enfermedad de Alzheimer. *Adv Exp Med Biol* 1087: 239, 2018.
- Balakrishnan B, Jayandharan GR. Basic biology of adeno-associated virus (AAV) vectors used in gene therapy. *Curr Gene Ther* 14(2):86-100, 2014. - Ballard C et al. Alzheimer's disease. *Lancet* 377(9770):1019-1031, 2011.
- Barker RA et al. Ensayos en humanos de neuronas de dopamina derivadas de células madre para la enfermedad de Parkinson: el comienzo de una nueva era. *Cell Stem Cell* 21:569-573, 2017. sado y potencial futuro. *Nat Rev Neurol* 11: 492-503, 2015.
- Bartus RT, Weinberg MS, Samulski RJ. Parkinson's disease gene therapy: success by design meets failure by efficacy. *Mol Ther* 22(3):487-497, 2014.
- Bengtsson NE et al. Progress and prospects of gene therapy clinical trials for the muscular dystrophies. *Hum Mol Genet*, 2015.
- Biffi A et al. Lentiviral hematopoietic stem cell gene therapy benefits metachromatic leukodystrophy. *Science* 341(6148):1233-1238, 2013.
- Castle MJ et al. Controlling AAV tropism in the nervous system with natural and engineered capsids. *Methods Mol Biol* 1382:133-149, 2016.
- Chamberlain K, Riyad JM, Weber T. Expressing transgenes that exceed the packaging capacity of AAV capsids. *Hum Gene Ther Methods*, 2016.
- Choudhury SR et al. Vectores virales para terapia de enfermedades neurológicas. *Neuropharm* 20: 63-80, 2017.
- Doi, D et al. Takahashi, J. Aislamiento de progenitores dopaminérgicos derivados de células madre pluripotentes inducidas por el hombre por clasificación celular para un trasplante exitoso. *Stem Cell Rep* 2:337-350, 2014.
- Ferreira, M. y Massano, J. Una revisión actualizada de la genética de la enfermedad de Parkinson y las correlaciones clínico-patológicas. *Acta Neurol Scand* 135: 273-284, 2017.
- Ghanbari JA et al. A preliminary step of a novel strategy in suicide gene therapy with lentiviral vector. *Adv Biomed Res* 3:7, 2014.
- Goins WF et al. Engineering HSV-1 vectors for gene therapy. *Methods Mol Biol* 1144:63-79, 2014.
- Gonçalves GAR, Paiva RMA. Terapia génica: avances, desafíos y perspectivas. *Einstein* 15 (3): 369-375, 2017.
- Gong Y et al. Adenoassociated virus serotype 9-mediated gene therapy for X-linked adrenoleukodystrophy. *Mol Ther* 23(5):824-834, 2015.
- Hamzeiy H et al. Visualización y análisis de los miRNAs implicados en la esclerosis lateral amiotrófica dentro de las vías reguladoras de genes. *Stud Health Technol Inform* 253: 183-187, 2018.

- Hitti FL et al. Human gene therapy approaches for the treatment of Parkinson's disease: An overview of current and completed clinical trials. *Parkinsonism Relat Disord* 66:16-24, 2019.
- Hudry E et al. Exosome-associated AAV vector as a robust and convenient neuroscience tool. *Gene Ther* 2016.
- Kemppainen S et al. Cerebral dopamine neurotrophic factor improves long-term memory in APP/PS1 transgenic mice modeling Alzheimer's disease as well as in wild-type mice. *Behav Brain Res* 291:1-11, 2015.
- Kobayashi E et al. Retroviral vectors for homologous recombination provide efficient cloning and expression in mammalian cells. *Biochem Biophys Res Commun* 444(3):319-324, 2014.
- Lebedeva OS, Lagarkova MA. Células madre pluripotentes para el modelado y la terapia celular de la enfermedad de Parkinson. *Bioquímica (Mosc)* 83(9):1046-1056, 2018.
- Miller AD. Retroviral vector production. *Curr Protoc Hum Genet* 80: Unit 12.5, 2014.
- Mittermeyer G et al. Long-term evaluation of a phase 1 study of AADC gene therapy for Parkinson's disease. *Hum Gene Ther* 23(4):377-381, 2012.
- Nasri M et al. Production, purification and titration of a lentivirus-based vector for gene delivery purposes. *Cytotechnology* 66(6):1031-38, 2014.
- O'Connor DM, Boulis NM. Gene therapy for neurodegenerative diseases. *Trends Mol Med* 21(8):504-512, 2015.
- Oransky I. Gene therapy trial for Parkinson's disease begins. *Lancet* 62(9385):712-9, 2003.
- Palfs et al. Long-term safety and tolerability of ProSavin, a lentiviral vector-based gene therapy for Parkinson's disease. *Lancet* 383(9923):1138-1146, 2014.
- Passini MA et al. Translational fidelity of intrathecal delivery of self-complementary AAV9-survival motor neuron 1 for spinal muscular atrophy. *Hum Gene Ther* 25:619-630, 2014.
- Patel P et al. Adeno-associated virus-mediated delivery of a recombinant single-chain antibody against misfolded superoxide dismutase for treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Mol Ther* 22(3):498-510, 2014.
- Ridler C. Parkinson disease gene therapy rewires brain circuits to improve motor function. *Nat Rev Neurol* 15(1):2, 2019.
- Rodríguez S, Castro M, Brown O, Goya R, Cónsole G. Gene therapy of the treatment of pituitary tumors. *Expert Rev Endocrinol Metab* 4(4):359-370, 2009.
- Sajeesh S et al. Long dsRNA-mediated RNA interference and immunostimulation: a targeted delivery approach using polyethyleneimine based nano-carriers. *Mol Pharm* 11(3):872-884, 2014.
- Segura MM, Mangion M, Gaillet B, Garnier A. New developments in lentiviral vector design, production and purification. *Expert Opin Biol Ther* 13(7):987-1011, 2013.
- Sudhakar V, Richardson RM. Gene therapy for Neurodegenerative Diseases. *Neurotherapeutics* 16(1):166-175, 2019.
- Suda, Y et al. La regulación negativa de los receptores de ghrelina en las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra contribuye a la disfunción motora similar a la enfermedad de Parkinson. *Mol Cerebro* 11:6, 2018.
- Sudhakar V, Richardson RM. Terapia génica para enfermedades neurodegenerativas. *Neuroterapéutica* 16(1):166-175, 2019.
- Zahn P, Jiang Q, Wang ZG, Li N, Yu H, Ding B. DNA nanostructure-based imaging probes and drug carriers. *Chem Med Chem* 9(9):2013-20, 2014.
- Zhao M et al. Proteínas de unión a ARN en la esclerosis lateral amiotrófica. *Cell Mol* 41(9):818-829, 2018.
- Zharikov AD et al. shRNA targeting  $\alpha$ -synuclein prevents neurodegeneration in a Parkinson's disease model. *J Clin Invest* 125(7):2721-2735, 2015.

EPIGENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Los *mecanismos epigenéticos* poseen una función muy importante en el desarrollo y en la función del sistema nervioso. Los factores ambientales podrían contribuir al desarrollo de neuropatías en pacientes predispuestos genéticamente. Existen evidencias de que la mayoría de los mecanismos neuropatológicos convergen a una interacción entre los genes y el ambiente. Las enfermedades neurológicas, por su complejidad, la gran cantidad de genes involucrados y la influencia ambiental, son un ámbito más que apropiado para investigar potenciales *mecanismos epigenéticos* en su etiopatogenia y desarrollo.

El **genoma** humano contiene aproximadamente 30.000 genes; sin embargo, cada tipo de célula sólo expresa una pequeña cantidad de genes necesarios para su funcionamiento adecuado. Además de su genoma, cada célula tiene un **epigenoma**, el cual es definido por el perfil de expresión génica en respuesta a estímulos ambientales y mecanismos regulatorios a nivel molecular.

El término **epigenética** fue introducido por Conrad Waddington, definiéndola como la rama de la Biología que estudia las interacciones causales entre los genes y sus fenotipos. En el presente, se puede definir a la **epigenética** como aquellos cambios estables y heredables en la expresión génica, que no son atribuidos a alteraciones en las secuencias de ADN. Los mecanismos epigenéticos comprenden **acetilación, metilación, ubiquitinación y fosforilación** (Fig. 36.1).

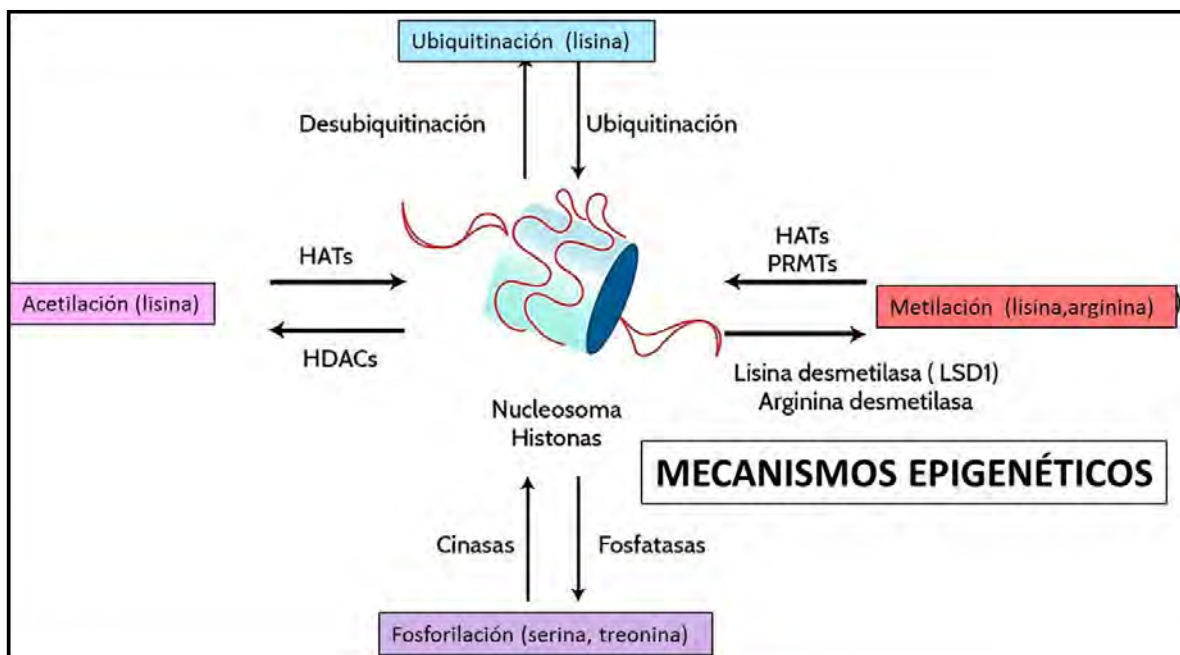


Fig. 36.1 Mecanismos epigenéticos (sinaptic pg.com).

Los **mecanismos epigenéticos** regulan la trascricpción mediante:

- a. **Metilación del ADN.**
- b. **Cambios en la configuración de la cromatina.**
- c. **La impronta génica.**
- d. **El silenciamiento de los genes por unión de ARN.**

Estos mecanismos epigenéticos junto con el control ejercido por activadores y represores, tienen la capacidad de regular qué genes se expresarán y en qué momento de la vida de la célula. Dado que la mayor parte de las enfermedades neurológicas son esporádicas, es muy difícil identificar los genes responsables de su desarrollo. Además, se han podido asociar diferentes genes al desarrollo de enfermedades neurológicas; el hecho de estar sólo asociados indica que no son la causa de las enfermedades sino *marcadores de riesgo*. De forma contraria, va en aumento el número de factores ambientales relacionados con enfermedades neurológicas.

**1. Metilación del ADN (Fig. 36.2):** en el genoma de los vertebrados la única modificación epigenética en la molécula del ADN se produce por la *adición enzimática de un grupo metilo* al carbono 5 de la *citosina*. La mayoría de las 5-metilcitosinas (**5mC**) en el ADN están presentes en los dinucleótidos-**CpG**. Los patrones de metilación son específicos para cada especie y tipo de tejido. La maquinaria comprende diferentes *proteínas reguladoras* incluyendo a las *ADN metiltransferasas*, *desmetilasas*, *proteínas de unión a CpG metilados*, *enzimas modificadoras de histonas* y *complejos remodeladores de la cromatina*. La metilación del ADN es de vital importancia para mantener el *silenciamiento génico* en el desarrollo normal, la impronta genómica y la inactivación del cromosoma X. De las 4 bases del ADN, sólo la *citocina* es *biológicamente modificada* a un análogo llamado 5' metilcitosina por la *adición de un grupo metilo* en el carbono 5 del anillo de pirimidina. Por otro lado, las *enzimas metiltransferasas* jugarían un rol no-enzimático en el *silenciamiento transcripcional*, influyendo en la remodelación de la cromatina al interactuar con las *histonas-metiltransferasas* y con las *histonas-desacetilasas*. La *represión transcripcional* no es el único evento mediado por la metilación del ADN. Se ha informado que está asociado al mantenimiento de la integridad del genoma mediante la supresión de la recombinación mitótica y/o segregación de los cromosomas durante la mitosis. Inversamente, se ha descrito que cuando el ADN se encuentra hipometilado en zonas de alto riesgo de mutación, éste sufre una menor pérdida de genes, un menor silenciamiento génico y un *mayor riesgo de mutación*.

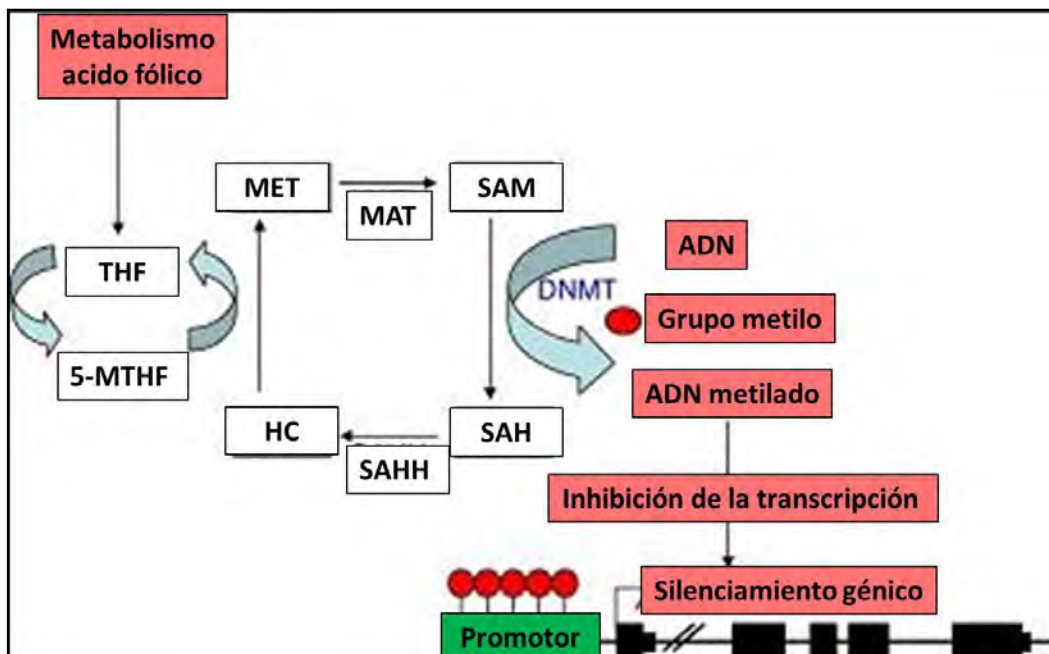


Fig. 36.2 Esquema de la ruta metabólica implicada en la metilación del ADN (Science Direct).



DNMT: DNA metiltransferasa; HC: homocisteína; MAT: metionina adenosiltransferasa; Met: metionina; SAH: S-adenosilhomocisteína; SAHH: S-adenosilhomocisteína hidrolasa; SAM: S-adenosilmetionina; THF: tetrahidrofolato; 5-MTHF: 5-metilentetrahidrofolato.

A nivel molecular, existirían 2 mecanismos principales por los cuales la metilación del ADN inhibiría la expresión génica:

1. *La modificación de la citosina:* inhibiría la unión de factores activadores de la transcripción sobre el ADN, impidiendo así la expresión génica.
2. *Una serie de proteínas* con capacidad de reconocer y unirse a la 5' metilcitosina por medio de diferentes dominios proteicos (MeCP2, MBD1, MBD2, MBD3 y MBD4) ejerciendo su capacidad represiva sobre la expresión del ADN metilado. La metilación del ADN tendría un rol muy importante en la regulación de la expresión génica.

A) **Metiltransferasas de novo** (DNMT3a y DNMT3b) son responsables principalmente de agregar grupos metilos a citosinas en regiones CpG que no habían sido metiladas antes.

B) **Metiltransferasa de mantenimiento** (DNMT1): copia patrones de metilación preexistentes en cadenas de ADN nuevas durante la replicación. La metilación de las citosinas ayuda a mantener la integridad del genoma al generar el silenciamiento y la imposibilidad de expresarse del gen sobre el que se adicionó el grupo metilo. El mencionado evento en las **islas CpG**, reprime la transcripción génica. Dichas islas son regiones cromosómicas donde están agrupados sitios CpG no metilados en el extremo 5' de un gen formando parte de su promotor. Existen excepciones, ya que algunos genes poseen esta región metilada, por ejemplo en uno de los cromosomas X de las mujeres, permitiendo su inactivación. Los **dinucleótidos CpG** que no están incrustados en las islas CpG se encuentran generalmente metilados y están localizados en secuencias repetitivas o centroméricas, pudiendo además estar distribuidos en regiones génicas e intergénicas.

Existe un complejo activador de transcripción y otros complejos represores (Fig. 36.3).

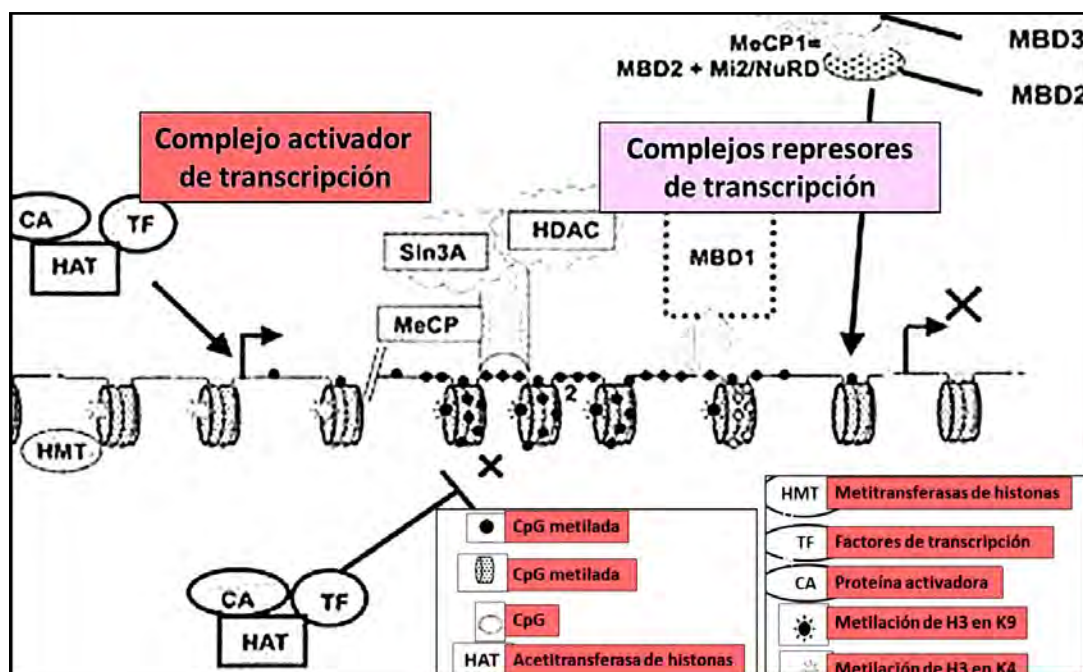


Fig. 36.3 Complejos activadores y represores de transcripción (SciELO).

2. **Cambios en la configuración de la cromatina:** el ADN nuclear está asociado con un complejo multiproteico formando la cromatina. El **nucleosoma** es la unidad estructural fundamental y consiste en **ADN genómico** enrollado sobre un **octámero de histonas**, (tetramero de H3/H4 y dos dímeros de H2A

y H2B, más una molécula de la histona H1). En los organismos eucariontes la actividad transcripcional está impedida por el empaquetamiento nucleosomal. Activadores y represores tienen influencia sobre la expresión de los genes por reclutamiento de los complejos remodeladores de la cromatina en las regiones promotoras. Grandes segmentos del genoma y sus secuencias repetidas, son empaquetadas e inactivadas en forma de **heterocromatina**. El estado silente puede persistir a través de las divisiones celulares meióticas y mitóticas, indicando que la estructura de la cromatina es heredada durante el proceso de replicación. Por el contrario, los genes activos se encuentran en regiones de cromatina con una estructura menos compacta o relajada, la **euromatina**. Las modificaciones epigenéticas que influyen sobre los cambios en la estructura de la cromatina incluyen **metilación del ADN y acetilación, metilación, fosforilación, ubiquitinación y ADP ribosilación de las histonas**. Tomando en cuenta el gran número de sitios de modificación postraduccional para cada una de las cuatro histonas centrales del nucleosoma, es posible obtener un número casi ilimitado de diferentes nucleosomas modificados. Las alteraciones en la estructura de la cromatina tienen consecuencias directas sobre la regulación de la expresión génica. Se ha sugerido que el patrón de modificaciones en las histonas actúa como un “código de las histonas”, dictando las interacciones nucleosomales y la asociación con otras proteínas cromosómicas que promueven el empaquetamiento y la regulación de la expresión del genoma. La **heterocromatina** está silenciada a través de mecanismos epigenéticos (hipoacetilación y metilación de histonas) impidiendo la expresión génica en un momento determinado. Las enzimas encargadas de metilar algunos de los residuos de las histonas son las *histonas metiltransferasas (HMTs)*, que tienen una alta afinidad por los residuos arginina o lisina; a esta última se la puede encontrar mono, bi o trimetilada. La metilación de **H3K4** es una marca constitutiva de *euromatina*. La desmetilación de H3K4 por las desmetilasas específicas de lisinas (LSD1-LSD2) está relacionada con la metilación del ADN.

**3. Impronta génica:** se ha definido como el *marcaje epigenético del genoma de un organismo diploide con respecto a su origen parental*. La impronta afecta la expresión de algunos, pero no de todos los genes y los genes improntados se caracterizan por la expresión de sólo uno de los alelos. La impronta es un *mecanismo epigenético* relacionado en la regulación de la transferencia de nutrientes de la madre al feto. Esta hipótesis es apoyada por el hecho de que los genes improntados tienden a afectar el crecimiento *in utero* y el comportamiento después del nacimiento. Los genes improntados presentan características genéticas y epigenéticas comunes. La mayoría se localizan ligados con otros genes improntados. Esta agrupación sugiere una regulación coordinada de los genes contenidos en un dominio cromosómico. La modificación epigenética más importante implicada en la impronta es la **metilación en dinucleótidos CpG** que define regiones con metilación diferencial, las que son *específicas para cada alelo parental*.

**4. Silenciamiento por unión de ARN:** el concepto tradicional es que los genes codifican proteínas a través de una molécula de *ARNm intermediario*. *Existen moléculas de ARN que no codifican proteínas (ncARNs)*. Esas moléculas tendrían su origen en segmentos de ADN intrónico de genes codificantes de proteínas así como en intrones y exones de genes codificantes de productos no proteicos. Dichos **ncARNs** tendrían la capacidad de regular la expresión génica afectando la transcripción, la cantidad de ARNm, la traducción y el remodelamiento de la cromatina. Surge el concepto de ARNs transcriptos en forma antisentido, (ncARNs) o ARNs de interferencia (**ARNi**), ARN de doble cadena capaces de inducir procesos epigenéticos de silenciamiento génico a través de la degradación de los ARNm homólogos con pérdida de producción de proteína y genes implicados en el control de la arquitectura cromosómica. De esta manera, los **ncARNs** serían un mecanismo epigenético involucrado en el control de la expresión génica.

En el **cuadro 36.1** y la **figura 36.4** se presentan las enfermedades neurológicas asociadas a factores epigenéticos.

Cuadro 36.1

Enfermedad	Factores epigenéticos
Síndrome de Rubinstein-Taybi	Hipoacetilación/hipertrimetilación H3K9
Síndrome de Rett	Pérdida de actividad de MECP2
Enfermedad de Huntington	Hipoacetilación, hipertrimetilación
Ataxia de Friedreich	Hipo/Hipermetilación Hipoacetilación/hipertrimetilación H3K4
Enfermedad de Alzheimer	Hipo/Hipermetilación

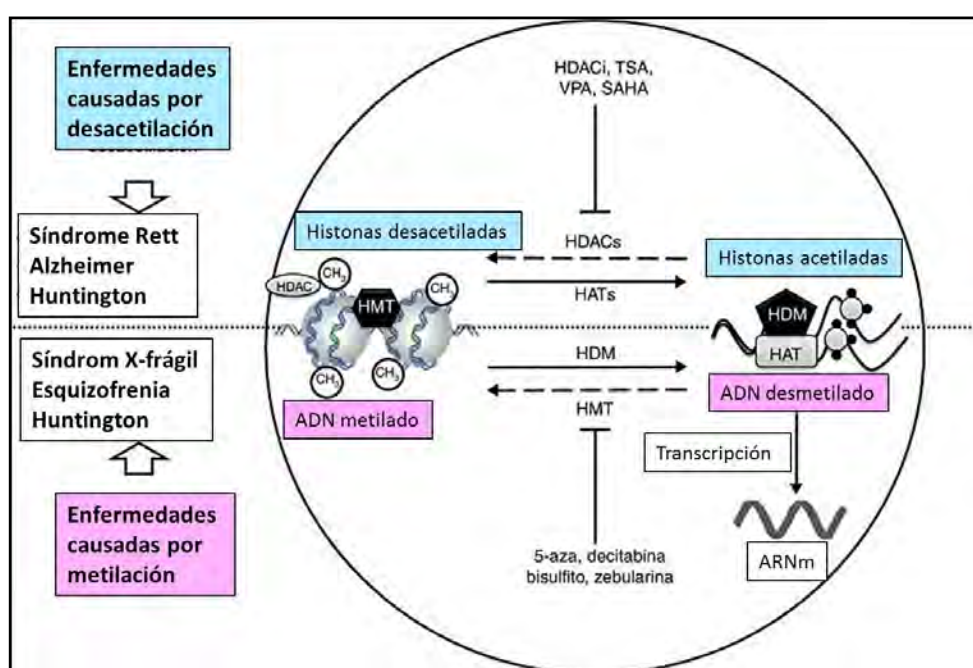


Fig. 36.4 Epigenética y enfermedades (Science Direct).

#### EPIGENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS:

**A. Síndrome de Rubinstein-Taybi:** es *autosómico dominante* y se caracteriza por un componente importante de *déficit cognitivo*. El gen que codifica para la proteína ligando de **CREB (CBP)** es un coactivador transcripcional que posee actividad acetiltransferasa. Se han propuesto diferentes mutaciones en el dominio *acetiltransferasas de histonas (HAT)* de dicho gen, como responsables del desarrollo de la enfermedad. Estaría asociado a desregulaciones en la configuración de la cromatina. La desregulación del **gen CBP** inhibiría la diferenciación de los precursores corticales de todos los tipos celulares. Esto coincide con alteraciones de **CBP** y la acetilación de las histonas a nivel de los promotores de *genes proneurales*.

**B. Síndrome de Rett:** se caracteriza por graves trastornos en el desarrollo neurológico y la sintomatología está asociada a *trastornos cognitivos*. Ha sido asociado con mutaciones en los **genes MeCP2 y CdKL5** del  *cromosoma X*. El **gen MeCP2** produce proteínas de unión a **metil-CpG**, cumpliendo un rol importante en la regulación de la expresión de otros genes y en la plasticidad sináptica.

**C. Corea de Huntington:** enfermedad *neurodegenerativa, autosómica dominante*, con una penetrancia del 100%. Se caracteriza por *desórdenes del movimiento y trastornos cognitivos progresivos*. Desde el punto de vista molecular, se caracteriza por mutaciones en el **gen de la proteína huntingtina (cromoso-**

ma 4). Al aumentar el número de repeticiones **CAG** (35-250) se generan interacciones anormales entre la proteína **huntingtina** y otras proteínas, conduciendo al desarrollo de la enfermedad. Las mutaciones en el gen de la huntingtina influyen a nivel nuclear en la expresión de otros genes neuronales que inhiben la acetilación de histonas realizada por CBP.

**D. Ataxia de Friedreich:** es un desorden *neurodegenerativo de tipo autosómico recesivo*. Presenta mutaciones de repeticiones numéricas de **GAA** en el **gen FXN** reduce la expresión de la **proteína mitocondrial frataxina**. Se han propuesto dos modelos para tratar de explicar este cambio en la expresión génica: el primero propone que al producirse un aumento en el número de repeticiones, el ADN adopta una conformación tridimensional diferente impidiendo la progresión de la ARN polimerasa y reduce la transcripción génica; el segundo se refiere a el aumento en el número de repeticiones del triplete que induce la heterocromatización, al producirse una hipoacetilación de las histonas H3-H4, y a un aumento en la metilación de H3K9.

**E. Enfermedad de Alzheimer (EA):** es la causa más común de *demencia en edad avanzada*. Es una *enfermedad neurodegenerativa*, que se manifiesta como *deterioro cognitivo y trastornos conductuales*. Se caracteriza en su forma típica por una *pérdida progresiva de la memoria* y de otras capacidades mentales. Si bien se han detectado variables genéticas de asociación, éstas no son significativas ni determinantes, por lo que se está estudiando el componente epigenético en el inicio y desarrollo de la enfermedad. Las investigaciones se centran en la modulación de la producción de *proteína precursora de amiloide (PPA)*. Gran parte de las enfermedades neurológicas carecen de una explicación en sus mecanismos moleculares específicos de producción. Parecería que la llave de entrada para su comprensión está en el conocimiento de la relación entre la información genética del individuo y las características ambientales capaces de modular la expresión de genes patogénicos o el silenciamiento de genes protectores. Existen evidencias que indican que los factores ambientales producirían cambios a través de mecanismos epigenéticos que desencadenarían diferentes enfermedades en individuos genéticamente predispuestos.

**F. Esclerosis múltiple (EM):** estudios epidemiológicos y de agregación familiar sugieren que hay una predisposición genética para padecer esta enfermedad. Sin embargo, el único *locus* asociado de forma consistente es el *complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)*. Esta predisposición se ha asociado al **haplotipo DR2 (HLA-DRB1\*1501-DQA1\*0102-DQB1\*0602)**, el cual determina un riesgo relativo de presentar EM. El desarrollo de nuevas tecnologías ha permitido identificar nuevos genes candidatos localizados fuera de la región del CMH. De modo que la EM es una *enfermedad poligénica* en la que cada uno de los genes contribuye con un riesgo diferente a su desarrollo. Por lo tanto, sabemos que existe un factor genético de susceptibilidad de padecer EM, pero la presencia factores ambientales que provocan *cambios epigenéticos* parecen imprescindibles.

**Desmielinización y metilación del ADN:** durante el proceso de desmielinización de la sustancia blanca en pacientes con EM el promotor de la *peptidil arginina deaminasa 2 (PAD-2)* se encuentra desmetilado y se sobreexpresa en el cerebro. Esta enzima provoca que la *proteína básica de mielina (MBP)* sea menos estable como consecuencia de la conversión enzimática de la arginina en citrulina. Esta citrulinización origina que la MBP se comporte como antígeno para los linfocitos T. La metilación del promotor del PAD-2 de la sustancia blanca de pacientes con EM se halla reducida en un 25% respecto a los controles sanos.

Metilación del ADN: los cambios en la metilación del ADN inducen muerte neuronal. Se ha comprobado que la sobreexpresión de la enzima DNMT3a induce degeneración y muerte celular, mientras que su inhibición protege, y es precisamente la metilación del ADN la que regula la expresión de la DNMT3a. Este mecanismo podría estar implicado en el proceso de neurodegeneración que tiene lugar en los pacientes con EM. Se desconoce el mecanismo fisiopatológico exacto que media entre los factores de riesgo ambiental y la susceptibilidad a desarrollar EM.

**a. Inflamación y metilación del ADN:** se ha relacionado el grado de metilación en genes específicos con la presencia de la EM. Se detectó que el *promotor del gen de la enzima esfingosina-1-fosfato (SPH-1)*, participa en la regulación negativa de la señalización inflamatoria y se halla hipometilado en los pacien-

tes con EM en comparación con controles sanos. Se han analizado los linfocitos T-CD4+ de una serie de pacientes con EM recurrente remitente, y se detectó una desmetilación del gen FOXP3 que codifica para la *proteína escurfia*, cuya deficiencia está asociada a trastornos autoinmunes. También se ha encontrado una *hipometilación* del promotor del gen que codifica la *citoquina proinflamatoria* (IL-17A), secretada por linfocitos T activados, que se ha relacionado con el desarrollo de enfermedades autoinmunes y que juega un papel central en la patogénesis de la EM.

**b. Tabaco y mecanismos epigenéticos:** el tabaco supone uno de los factores ambientales que influye en el desarrollo de la EM. Se ha relacionado el hábito tabáquico con un aumento de la frecuencia de recaídas y del número de lesiones cerebrales activas en la RM craneal de los pacientes con esta enfermedad. La exposición prenatal al tabaco se asocia con una mayor metilación del *promotor del brain derived neurotrophic factor* (BDNF), que promueve la diferenciación y crecimiento de nuevas células neuronales.

c. Vitamina D y mecanismos epigenéticos: el *déficit de vitamina D* es uno de los factores de riesgo destacados en el desarrollo de la EM. La vitamina D es un potente regulador de la respuesta inflamatoria con función inmunomoduladora, actuando tanto sobre la inmunidad adaptativa e innata. Se sugiere que podría deberse a modificaciones epigenéticas. Se analizaron los efectos de la 1,25(OH)2D3 (forma activa de la vitamina D) en la producción humana de IL-17A mediante LT-CD4+. Se observó que inhibe el *locus* del IL-17 responsable de la transcripción de las citoquinas proinflamatorias mediante una modificación de la *histona desacetilasa 2* (HDAC2) en la región promotora del IL17A.

d. Virus Epstein Barr (VEB): varios agentes infecciosos han sido asociados (serología y patología) con la EM. El antígeno extraíble del VEB presentó una correlación patológica directa con la aparición de la EM. Los cambios epigenéticos relacionados con el VEB se asocian también con la expresión de microARNs (miARN). La expresión del miARN-142-3p en los pacientes con EM, se ha vinculado con una mayor tolerancia inmune, mientras que la expresión de miARN-155 se asocia con una mayor diferenciación de células T e inflamación del SNC.

**- Epigenética en las interacciones huésped-microbio:**

Se ha sugerido que los productos microbianos intestinales pueden afectar la plasticidad de la cromatina dentro del cerebro de su huésped, lo que a su vez conduce a cambios en la transcripción neuronal y eventualmente altera el comportamiento del huésped. Además, la microbiota es un mediador importante de las interacciones gen-ambiente y podría ser vista como una entidad epigenética.

**- Epigenética y trastornos neurológicos:**

La epigenética desempeña un papel central en la regulación de los trastornos neurológicos: las desregulaciones a nivel epigenético podrían ser la fuente de patologías graves, como los trastornos que afectan el desarrollo cerebral, la neurodegeneración y la discapacidad intelectual.

**- Epigenética y regeneración axonal:**

Se ha indicado que la actividad neuronal provocada por el enriquecimiento ambiental induce Ca<sup>2+</sup>. El infljo en las neuronas del ganglio de la raíz dorsal da como resultado una mejora duradera de la acetilación de histonas mediada por proteínas de unión a CREB. Esto, aumenta la expresión de genes de regeneración y promueve la *regeneración axonal*. Este mecanismo asociado con la actividad neuronal provocada por la vía mediada por el enriquecimiento ambiental es uno de varios mecanismos epigenéticos que modulan la regeneración del axón ante una lesión. Los otros mecanismos incluyen la metilación y desmetilación del ADN.

**- Epigenética y su función reguladora en el cerebro en desarrollo y adulto:**

Los patrones epigenéticos organizan programas de expresión génica que establecen la diversidad fenotípica de varias clases celulares en el SNC, juegan un papel clave en la regulación génica dependiente de la experiencia en el cerebro adulto y están implicados en estados alterados del neurodesarrollo, psiquiátricos y neurodegenerativos. La información puede transmitirse potencialmente a la descendencia, dando lugar a fenotipos de *herencia epigenética* intergeneracional y *transgeneracional*.

## Referencias

- Angarica VE, Del Sol A. Herramientas bioinformáticas para la investigación epigenética de todo el genoma. *Adv Exp Med Biol* 978: 489-512, 2017.
- Carouge D, Host L, Aunis D, Zwiller J, Anglard P. CDKL5 is a brain MeCP2 target gene regulated by DNA methylation. *Neurobiol Dis* 38: 414-24, 2010.
- Cunningham AM et al. Mecanismos epigenéticos transgeneracionales paternos que median los fenotipos de estrés de la descendencia. *Eur J Neurosci*, doi: 10.1111/ejn.14582, 2019.
- Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med* 27:351-7, 2009.
- Esposito M, Sherr GL. Modificaciones epigenéticas en la neuropatología y terapéutica del Alzheimer. *Front Neurosci* 13:476, 2019.
- Gibson JH et al. Downstream targets of methyl CpG binding protein 2 and their abnormal expression in the frontal cortex of the human Rett syndrome brain. *BMC Neurosci* 11:53, 2010.
- Hwang JY et al. Autofagia y plasticidad sináptica: regulación epigenética. *Curr Opin Neurobiol* 207-212, 2019.
- Kilgore M, Miller CA, Fass DM, et al. Inhibitors of class 1 histone deacetylases reverse contextual memory deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Psychiatry Neurosci* 35: 870-80, 2010.
- Lal G, Bromberg JS. Epigenetic mechanisms of regulation of Foxp3 expression. *Blood* 114:3727-35, 2009.
- Liberman N et al. Herencia epigenética transgeneracional : de los fenómenos a los mecanismos moleculares. *Curr Opin Neurobiol* 59:189-206, 2019.
- Peng JC, Karpen GH. Epigenetic regulation of heterochromatic DNA stability. *Curr Opin Genet Dev* 18:204-11, 2008.
- Rodríguez-Lebrón E, Gouvion CM, Moore SA, Davidson BL, Paulson HL. Allele-specific RNAi mitigates phenotypic progression in a transgenic model of Alzheimer's disease. *Mol Cell* 17: 1563-73, 2009.
- Sharma S et al. Epigenética en las enfermedades neurodegenerativas : el papel de las histona desacetilasas. *CNS Neurol Disord Objetivos de Drogas* 18(1):11-18, 2019.
- Stilling RM et al. Microbial genes, brain & behaviour - epigenetic regulation of the gut-brain axis. *Genes Brain Behav* 3(1):69-86, 2014.
- Tang BL. Regeneración del axón inducida por enriquecimiento ambiental: mecanismos epigenéticos. *Neural Regen Res* 15(1):10-15, 2020.
- Tuscher JJ, Day JJ. Herencia epigenética multigeneracional : un paso adelante, dos generaciones atrás. *Neurobiol Dis* 132:104591, 2019.
- Urdinguio RG, Sanchez-Mut JV, Esteller M. Epigenetic mechanisms in neurological diseases: genes, syndromes, and therapies. *Lancet Neurol* 8:1056-72, 2009.
- Wassouf Z et al. Alfa-sinucleína en el nexo de genes y medio ambiente: el impacto del enriquecimiento ambiental y el estrés en la salud y la enfermedad del cerebro. *J Neurochem* 150 (5):591-604, 2019.
- Zhang Q et al. Precisión mejorada de las estimaciones del reloj epigenético a través de los tejidos y su implicación para el envejecimiento biológico. *Genome Med* 11(1):54, 2019.

## **VI. CONECTIVOPATÍAS: AVANCES MOLECULARES, GENÉTICOS Y EPIGENÉTICOS**

EMBRIOGÉNESIS DEL TEJIDO CONECTIVO  
Y EMBRIOLOGÍA MOLECULAR

El **tejido conectivo** tiene origen en el **mesodermo** y para detectar su desarrollo debemos ubicarnos en el **período somítico** que está comprendido entre los 20 a 30 días del desarrollo embrionario. El mesodermo comprende: *mesodermo axial*: **notocorda**, *mesodermo paraaxial*: **somitos**, *mesodermo intermedio*: **gononefrotomo** (aparato urogenital) y *mesodermo lateral*: **somatopleura** y **esplacnopleura** que delimitan el **celoma intraembrionario** (Fig. 37.1).

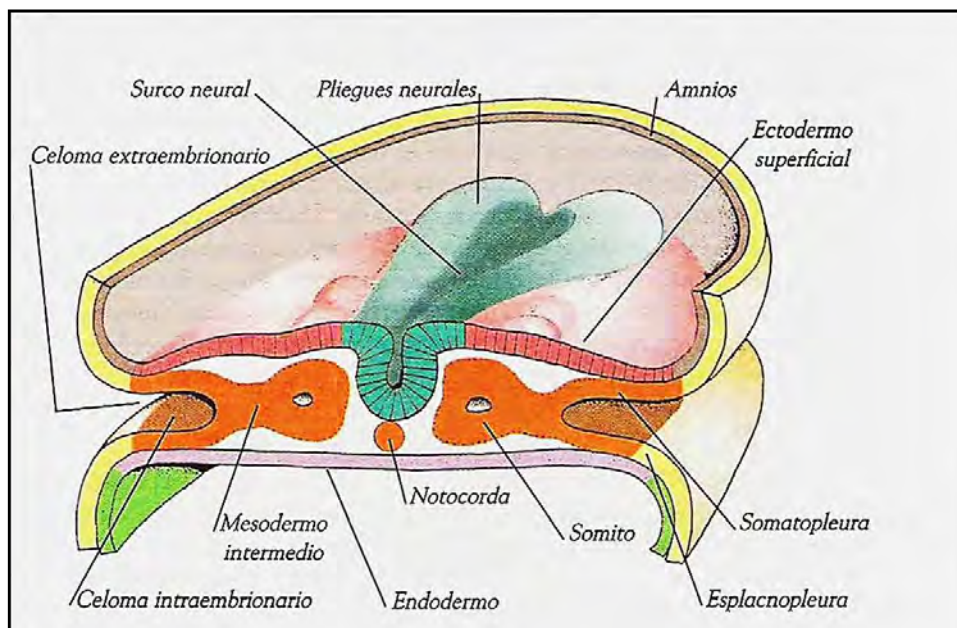


Fig. 37.1 Corte transversal de un embrión de 21 días con somitos  
(Gómez Dummm CLA. Embriología Humana).

La **figura 1.2** muestra una vista dorsal de un embrión de 20 días donde aparecen los primeros pares de somitos.



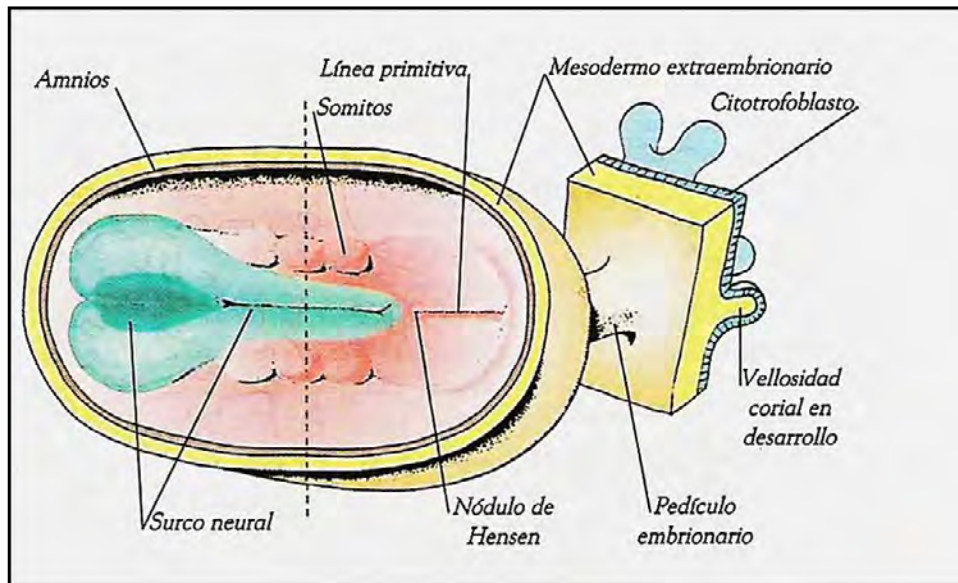


Fig. 37.2 Vista dorsal de un embrión de 20 días.  
(Gómez Dumm CLA. Embriología Humana).

En la **Figura 37.3** puede observarse una vista dorsal de la formación de varios bloques o masas mesenquimáticas o **somitos** derivados del **mesodermo paraaxial**.

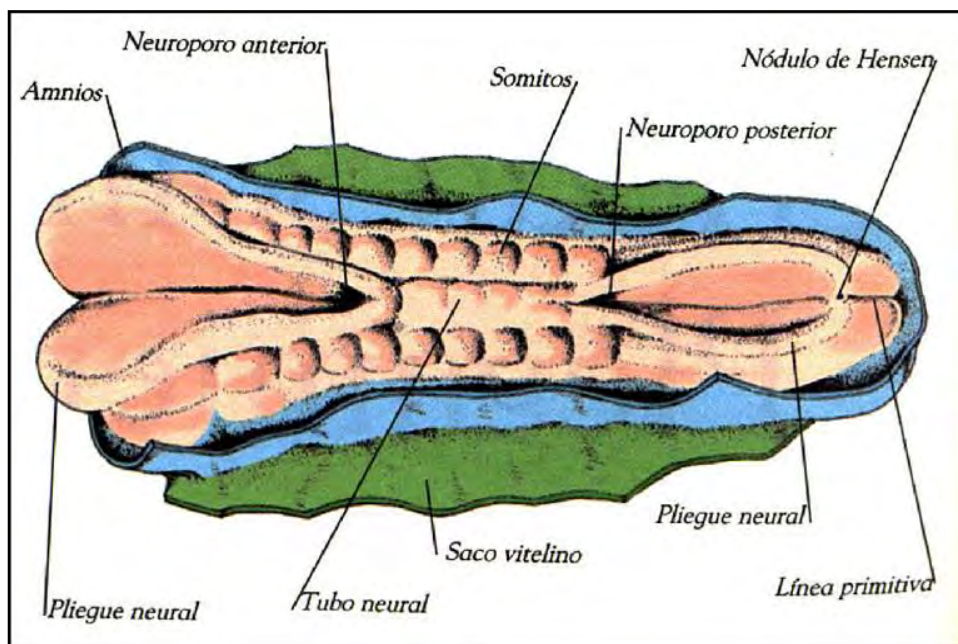
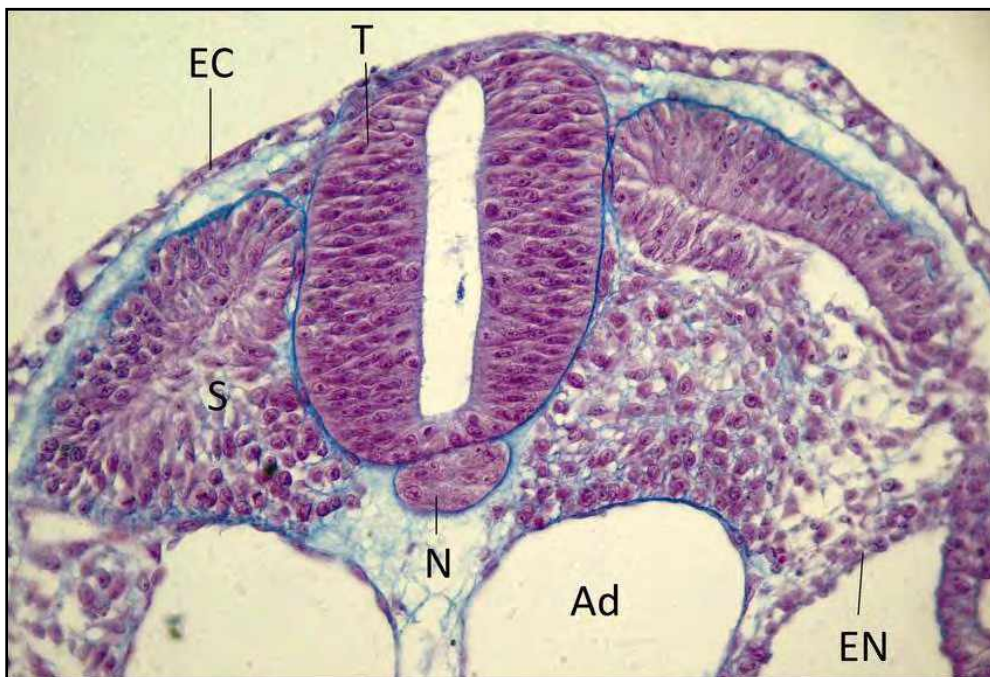


Fig. 37.3 Vista dorsal de un embrión de 22 días con somitos  
(Gómez Dumm CLA. Embriología Humana).

Un rasgo característico del plan del cuerpo de los vertebrados es un eje del cuerpo segmentado. Dicha segmentación se inicia muy temprano en el embrión en desarrollo a través de la formación de segmentos llamados **somitos**, que luego dan lugar a vértebras y músculo esquelético, así como a algunas dermis.

La **Figura 37.4** presenta un **somito** en formación cuando se ha cerrado el tubo neural.



**Fig. 37.4 Corte transversal somito (S) en formación.**

EC: ectodermo superficial; T: tubo neural; N: notocorda; EN: endodermo; Ad: aorta dorsal.  
(researchgate.net).

La **figura 37.5** permite observar los tejidos del *mesodermo paraaxial* que se diferencia en *somitos*, el *mesodermo intermedio* (*gononefrotomo*) y el *mesodermo lateral* con sus *hojas somática y esplácnica* que forman a nivel central un *celoma intraembrionario*.



**Fig. 37.5 corte transversal somitos.**

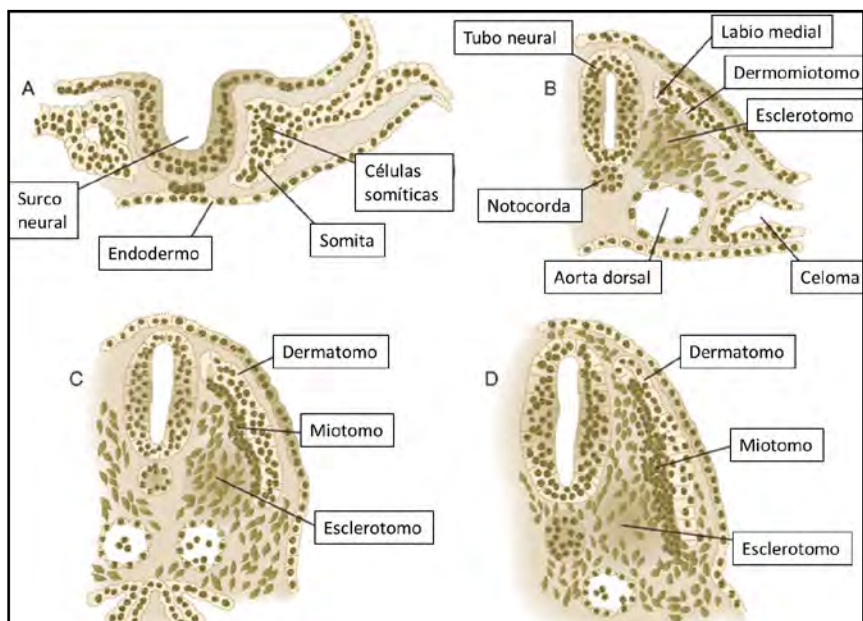
S: somitos; EC: ectodermo superficial; T: tubo neural; N: notocorda; EN: endodermo; Ad: aorta dorsal; I: mesodermo intermedio; C: celoma intraembrionario; LS: lámina somática; LE: lámina esplácnica; C: celoma intraembrionario (researchgate.net).

#### **Organización del somito (figs. 37.6-37.7):**

**A. Esclerotomo:** el somito que prolifera intensamente (semana 4) y sus células mesenquimáticas se extienden hacia la región ventromedial donde rodean al tubo neural y a la notocorda, formando *hueso y cartílago*.

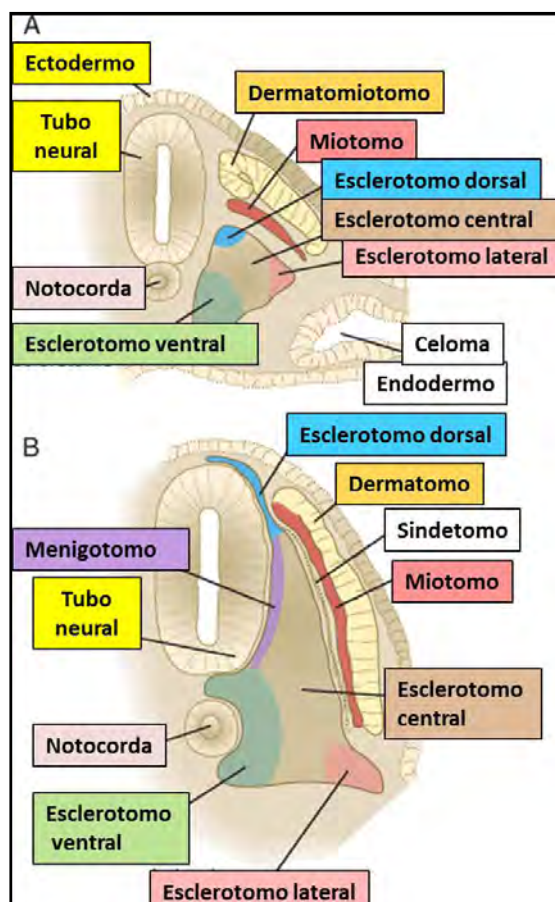
**B. Dermatomo:** parte dorsal del somito que origina *dermis y tejido celular subcutáneo*.

**C. Miotomo:** parte profunda del dermatomo que deriva en *músculos esqueléticos*.



**Fig. 37.6 Estadios en el desarrollo de un somita.** A: Movimiento epitelial del somita. B: Transformación epitelio-mesenquimática de la región ventromedial del esclerotomo. C: Aparición del miotomo separado del dermatomiotomo originario. D: Estadios iniciales de la transformación del dermatomo epitelial en fibroblastos de la dermis (Carlson BM).

La **gura 37.7 AB** representa estadios inicial y tardío en la organización del somita.



**Fig. 37.7 AB Estadios en el desarrollo de un somita.** A. Inicial. B. Tardío. Se marcan esclerotomo dorsal, central, ventral y lateral (Carlson BM).

### Regiones del somito y sus derivados:

#### Esclerotomo:

Ventral: cuerpos vertebrales y discos intervertebrales.

Lateral: parte distal de costillas y algunos tendones.

Dorsal: parte dorsal del arco neural y procesos espinosos.

Central: parte ventral de arcos neurales, parte proximal de costillas, procesos transversos vertebrales.

Medial: **meningotomo**: meninges y vasos sanguíneos meníngeos.

**Artrotomo**: discos intervertebrales y superficies articulares vertebrales.

**Dermatomo**: dermis y región plana de escápula.

#### Miotomo:

Dorsomedial: músculos dorsales intrínsecos.

Ventrolateral: músculos de los miembros y ventrolaterales del cuerpo.

**Sindetomo**: tendones de la musculatura dorsal.

**Tipos celulares derivados de los somitas**: adipocitos, condrocitos, osteocitos, células endoteliales, pericitos, fibrocitos, miocitos (esqueléticos y lisos), células nerviosas: arcanoideas, epineurales, perineurales, fibrocitos de duramadre.

**Somitogénesis**: el *mesodermo paraxial o presomítico no segmentado* se segmenta progresivamente en somitas epiteliales bilateralmente simétricas en dirección anterior a posterior. Este es un proceso rítmico con una periodicidad que coincide con la de un oscilador molecular. Este oscilador funciona como un *reloj de segmentación* que impulsa la formación periódica de somitas.

El **somito** es la *estructura metamérica* más prominente observada durante la embriogénesis de vertebrados, y su metamerismo preserva las estructuras características de las vértebras y los músculos del cuerpo adulto. En una primera etapa, el **mesodermo paraaxial** forma una banda homogénea de células mesenquimáticas en los que se desarrollarán pares regulares de segmentos denominados **somitómeros**.

El **primer par de somitas** se forma a expensas del octavo par de somitómeros (Fig. 37.8).

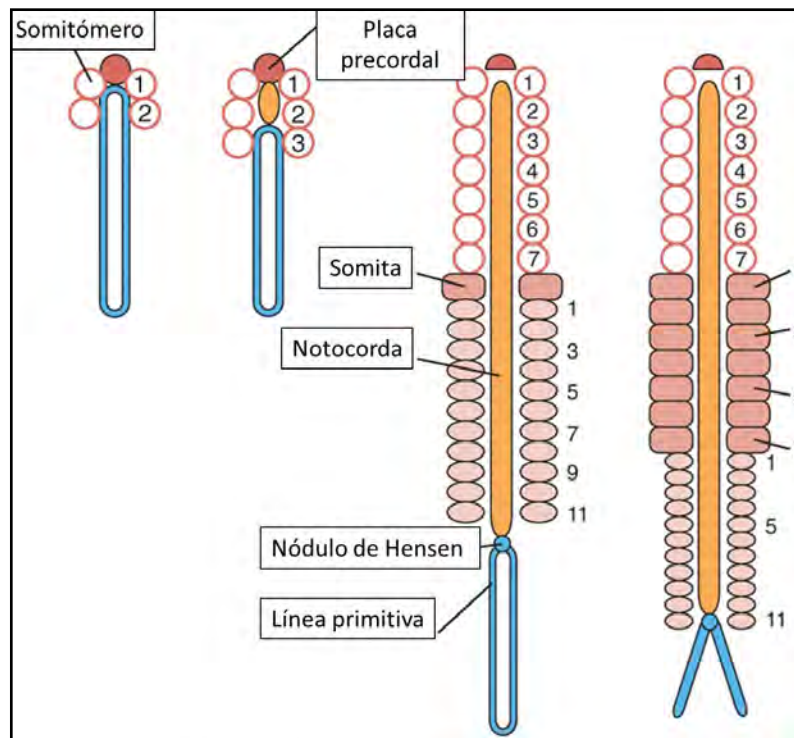


Fig. 37.8 Relación entre somitómeros y somitas (Carlson BM).

El primer paso de la **somitogénesis** es la *segmentación del mesodermo paraaxial* que se hace mediante mecanismos denominados **frente de onda** y **modelo de reloj**. El primer mecanismo se asocia con la elongación del polo caudal del soma producido por la proliferación de células mesenquimáticas de la región caudal no segmentada de la línea primitiva.

Las células se dividen por acción del **factor de crecimiento fibroblástico (FGF)**. Las células cercanas al último somita quedan expuestas a concentraciones crecientes de ácido retinoico (**AR**) (acción opuesta al **FGF**). Con el alargamiento caudal del embrión y el añadido de nuevos somitas, el frente de onda se extiende caudalmente. El segundo mecanismo es el *reloj de segmentación* y se inicia en las células pre-somíticas. Numerosas moléculas de la vía **Notch** son sintetizadas y se localizan en lugares críticos. Las células ubicadas en el límite anterior del somita expresan **receptor de EphA** y las del límite posterior **efrina B** (Fig. 37.9).

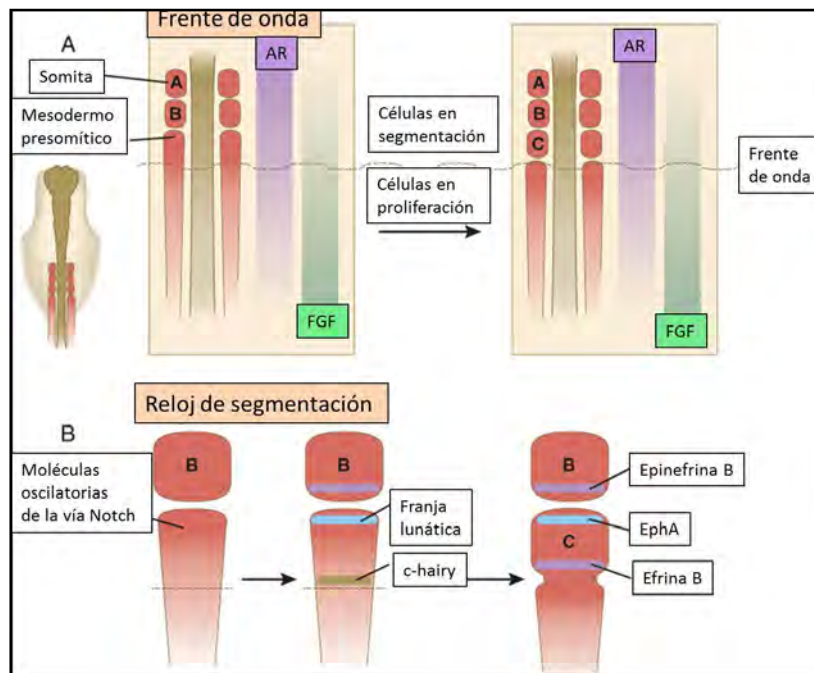


Fig. 37.9 Mecanismos de somatogénesis (Carlson BM).

La **Figura 37.10** muestra los eventos moleculares que determinan la diferenciación del somito.

Luego de la formación del **dermatomiotomo**, las células de la región dorsomedial quedan expuestas al **Shh** proveniente de la notocorda y al **Wnt** de la parte dorsal del tubo neural que determinan el *linaje miogénico*. La miogénesis implica inhibición de la proteína morfogénica ósea (**BMP-4**) mediante **notgina**. Dichas células cesan la producción de **Pax-3** y **Pax-6**, y comienzan a expresar **Myo-D** y **Myf-5** que formarán la musculatura dorsal.

Las células del dermatomiotomo también producen **c-met** y **factor scatter** que estimulan la migración celular fuera del somito y van al esbozo de los miembros.

Entre los límites anterior y posterior del somito, las señales **FGF** inducen en el borde lateral del esclerotomo el **factor scleraxis** que formará tendones. Estas células forman el **sindetomo**. Casi todos los componentes del somita forman vasos sanguíneos que nutren las estructuras en desarrollo.

El reloj de segmentación impulsa la expresión dinámica y periódica de ARNm de varios de los denominados *genes reloj*. La ola de expresión no se debe al movimiento celular sino a células individuales que activan y desactivan la expresión génica de manera sincronizada y periódica. Una vez que la onda alcanza el límite anterior, se origina un par somita y se inicia una nueva ola de expresión posterior del mesodermo presomítico no segmentado (PSM).

Los componentes de la vía Notch comparten este perfil de expresión dinámica en el PSM en una variedad de especies de vertebrados. Se ha demostrado que los genes de las rutas Wnt y FGF atraviesan el PSM. Al menos en el caso de la vía Notch, se ha demostrado que la generación y el mantenimiento de las oscilaciones a lo largo del PSM se basan en bucles de retroalimentación negativa impulsados por reguladores negativos inestables de la vía que están codificados por los genes del reloj.

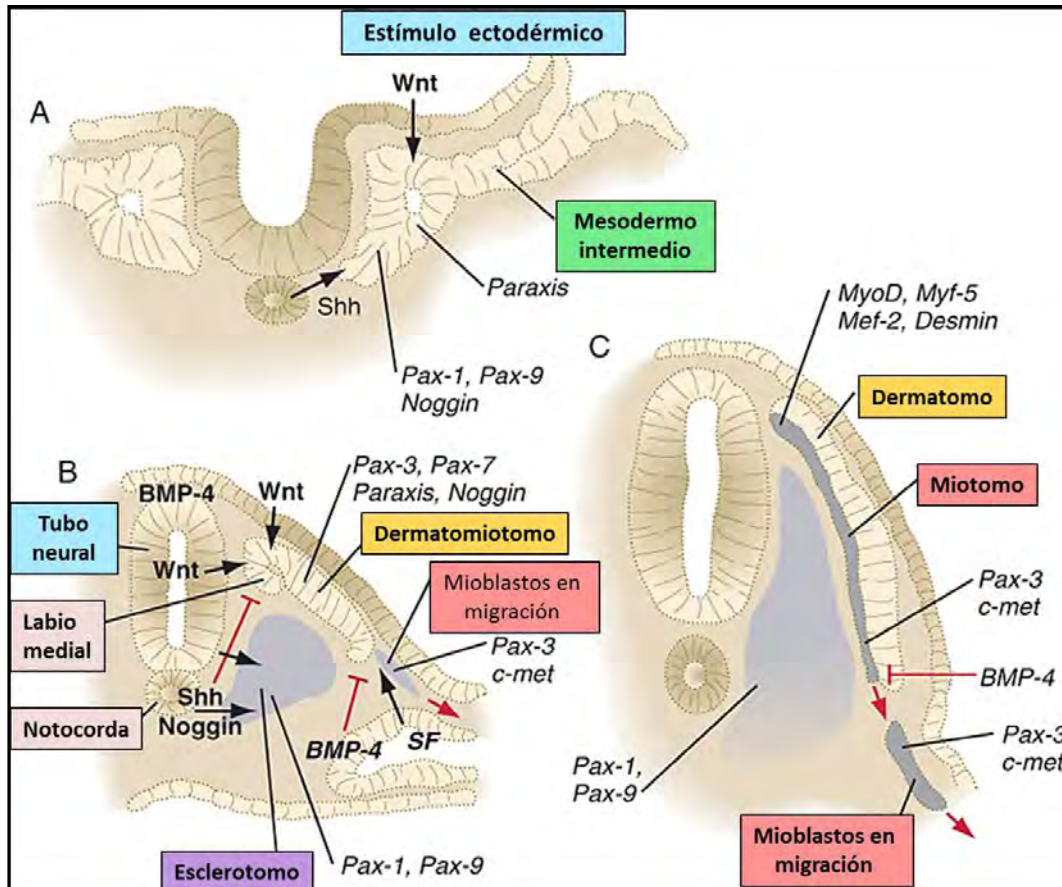


Fig. 37.10 Eventos moleculares en la diferenciación de un somita (Carlson BM).

En la **Figura 37.11** se muestra el aporte somítico a nivel de la columna vertebral.

**A.** Movimiento inicial del esclerotomo del somita.

**B.** División del esclerotomo en mitad anterior (A) y posterior (P) con coalescencia de la mitad posterior del somita con la mitad anterior del somita caudal para formar el cuerpo de una vértebra.

**C.** Los músculos segmentarios (miotomo) se extienden entre las articulaciones intervertebrales y son inervados por nervios raquídeos en desarrollo ubicados entre la mitad anterior y posterior del somita.

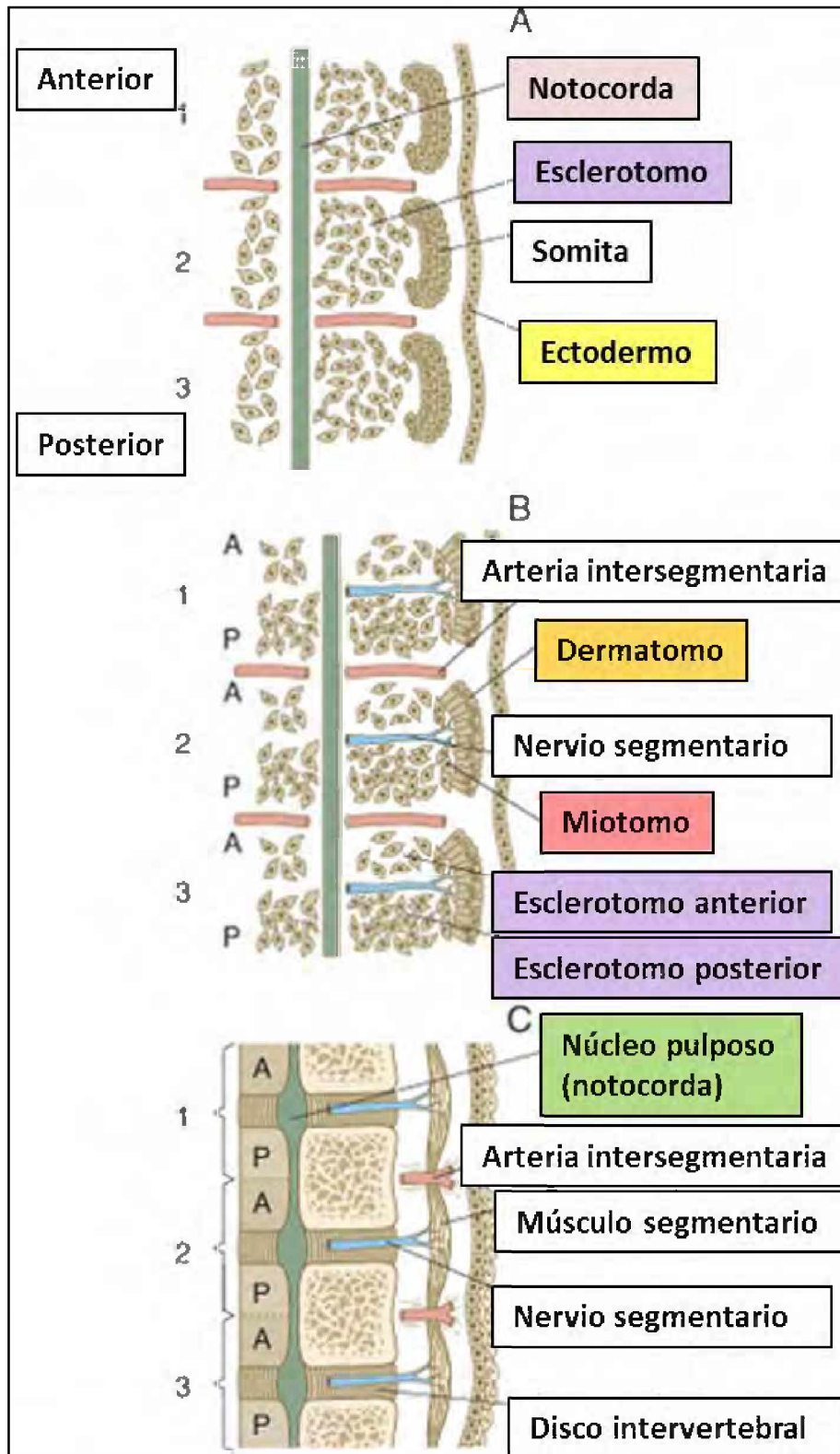


Fig. 37.11 Desarrollo de la columna (Carlson BM).

## Referencias:

- Carlson BM. Embriología humana y Biología del desarrollo. Ed. Elsevier-Mosby.
- Gilbert, Scott F. Developmental Biology. Sinauer Associates: 53-58, 2006.
- Gómez C et al. (2008). Control of segment number in vertebrate embryos. *Nature* 454 (7202): 335-339, 2008.
- Gómez Dumm CLA. Embriología Humana. Ed. El Ateneo, 2003.
- Jiang Y et al. Notch signalling and the synchronization of the somite segmentation clock. *Nature* 408 (6811): 475-479, 2000.
- Maroto M et al. Somitogenesis. *Development* 139(14):2453-2456, 2012.
- Resende TP et al. Sonic hedgehog in temporal control of somite formation. *Proc Natl Acad Sci USA* 107 (29): 12907-12912, 2010.
- Sonnen KF y col. La modulación del cambio de fase entre Wnt y Notch Signaling Oscillations controla la segmentación del mesodermo. *Celular* 172(5):1079-1090, 2018.
- Xi H et al. La somitogénesis humana in vivo guía el desarrollo de Somito desde hPSCs. *Cell Rep* 18 (6): 1573-1585, 2017.
- Yabe T, Takada S. Mecanismo molecular para la generación cíclica de somitas: lecciones de ratones y pez cebra. *Dev Growth Differ* 58(1):31-42, 2016.



HISTOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA DEL TEJIDO CONECTIVO

El **tejido conectivo** cumple funciones de *sostén, nutrición, elasticidad y defensa*. El **cuadro 38.1** muestra los subtipos de tejido conectivo propiamente dicho.

TEJIDO CONECTIVO PROPIAMENTE DICHO			
EMBRIONARIO	MESENQUIMATOSO		COMPARTIMIENTOS: CÉLULAS SUSTANCIA INTERCELULAR FIBRAS
	MUCOSO: GELATINA DE WHARTON (CORDÓN UMBILICAL)		
DEL ADULTO O PROPIAMENTE DICHO	LAXO		
	DENSO	MODELADO (REGULAR)	
		NO MODELADO (IRREGULAR)	

A. Tejido conectivo embrionario:

- **Tejido mesenquimático:** muestra *células mesenquimáticas*.
- **Tejido mucoso:** ej.: gelatina de Wharton del cordón umbilical que presenta *células mesenquimáticas* y abundante *sustancia fundamental* (agua, hialuronano).

**B. Tejido propiamente dicho o del adulto:**

Se clasifica en **conectivo laxo y denso**. Ello se fundamenta en el balance entre la cantidad de células, fibras y sustancia fundamental.

El **conectivo laxo** se presenta en serosas, órganos huecos y dermis papilar.

El **conectivo denso** se subdivide en **modelado** (*ordenamiento regular*) y **no modelado** (*irregular*). El **modelado** se observa en cápsulas y trabéculas de órganos macizos, dermis reticular, albugínea testicular, epimisio y perimisio de los músculos, duramadre, epineuro y perineuro de nervios. El **no modelado** se ve en tendones y ligamentos.

- **Tipos celulares del tejido conectivo:** se habla de *células fijas o residentes* que son estables, con poca movilidad y *libres o migrantes* con mayor movilidad (ej.: células que provienen de la sangre).

- **Células fijas:** *células mesenquimáticas, fibroblastos, miofibroblastos, adipocitos*.
- **Células migrantes:** *macrófagos (histiocitos), mastocitos (células cebadas), plasmocitos y leucocitos*.
- **Fibras del tejido conectivo:** *colágenas, elásticas y reticulares*.

- **Fibras colágenas:** son resistentes a la tracción y se hallan en ligamentos, fascias, tendones, cápsulas, esclerótica, dermis y estroma de órganos.

El **colágeno** es producido por los fibroblastos y a nivel extracelular presenta una polimerización que termina en las fibrillas. La organización de las fibras se adecúa a la forma y función de los órganos. Exhiben bandas transversales con periodicidad característica (68 nm) por la disposición de las moléculas de colágeno.

#### **Síntesis de colágeno:**

1. Los fibroblastos captan aminoácidos por endocitosis.
2. Se forma ARNm a nivel nuclear.
3. Se sintetizan cadenas  $\alpha$  con péptidos en los ribosomas del retículo endoplásmico rugoso (RER).
4. Se hidroxilan residuos de prolina y lisina que se separan de la secuencia de señal en el RER.
5. Se glicosilan los residuos de hidroxilisilo específicos en el RER.
6. Se forman moléculas de procolágeno (hélices triples) en el RER y pasan a vesículas de transporte.
7. El procolágeno es embalado en vesículas secretorias del Golgi.
8. Las vesículas se mueven hacia la membrana plasmática asistidas por microfilamentos y microtúbulos.
9. El procolágeno sufre exocitosis.
10. Se separan los extremos no helicoidales en registro del procolágeno para formar la molécula de colágeno por acción de la peptidasa procolágeno.
11. La molécula de colágeno se polimeriza para formar la fibrilla colágena

#### **Principales tipos de colágeno:**

**Tipo I:** piel, ligamentos, tendones, hueso.

**Tipo II:** cartílago, esclerótica, núcleo pulposo del disco intervertebral.

**Tipo III:** órganos linfáticos, pared vascular, lámina fibrorreticular.

**Tipo IV: lámina basal.**

En la actualidad se han caracterizado más de veinte colágenos.

- **Fibras reticulares:** son fibras ramificadas en forma de red y están formadas por colágeno tipo III. Sólo en los órganos linfáticos están rodeadas por prolongaciones citoplasmáticas en forma de vainas.

- **Fibras elásticas:** son extensibles y forman redes irregulares. Se hallan en: ligamentos de la nuca, ligamentos amarillos entre cuerpos vertebrales, pezón. Las moléculas de elastina (proteína polimérica muy hidrófoba) forman fibras y láminas elásticas. En el borde de las fibras elásticas homogéneas aparecen *microfibrillas de fibrillina* que sintetizan los fibrocitos y las células musculares lisas.

#### **Sustancia fundamental amorfa:**

- Agua.

- Glucosaminoglucanos (GAGs): hialuronano, queratán sulfato, dermatán sulfato, condroitínsulfato, heparán sulfato, heparina.

- Proteoglucanos: glucosaminoglucanos y proteína central: agregano, decorina, versicano, sindecano.

- Glucoproteínas estructurales o de adhesión: fibronectina, laminina, trombospondina, entactina, tenascina, osteopontina.

Hay **tejido conectivo especializado:** cartilaginoso, óseo, adiposo, sanguíneo, linfático.

**Sistema fagocítico-mononuclear:** formado por monocitos y precursores, macrófagos del tejido conectivo, células de Kupfer de los sinusoides hepáticos, macrófagos alveolares del pulmón, macrófagos de los órganos hemolinfopoyéticos (ganglios linfáticos, bazo, timo y médula ósea), microglía del sistema nervioso central, células de Langerhans (piel) y células dendríticas (sistema linfático).

En el **cuadro 38.2** se presentan los principales tipos de colágenos.

Cuadro 38.2 Principales tipos de colágenos.

TIPO	ESTRUCTURA	LOCALIZACIÓN
I	Fibrilar	piel, hueso, tendón
II	Fibrilar	cartilago, humor vítreo
III	Fibrilar	conectivo laxo visceral
IV	No fibrilar	membrana basal
V	Fibrilar	tejido conectivo
VI	Fibrilar	matriz cartilaginosa
VII	No fibrilar	fibrillas de anclaje

En la **figura 38.1** se ve la estructura del colágeno.

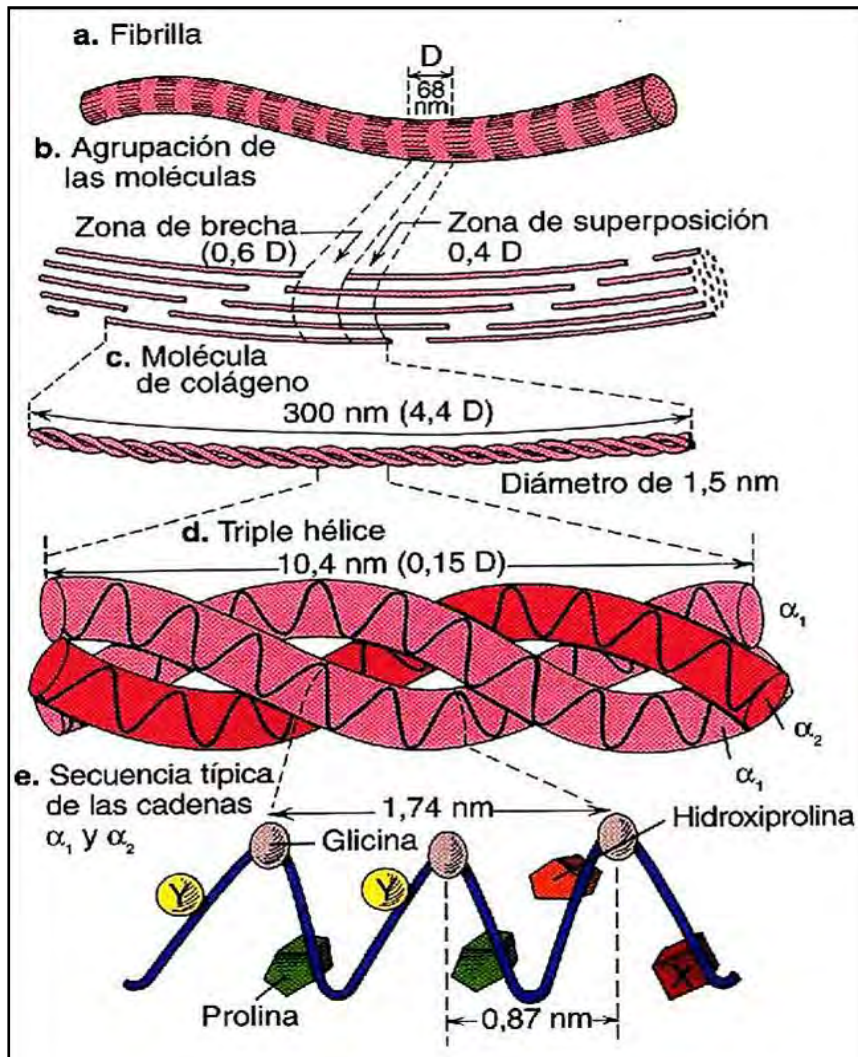
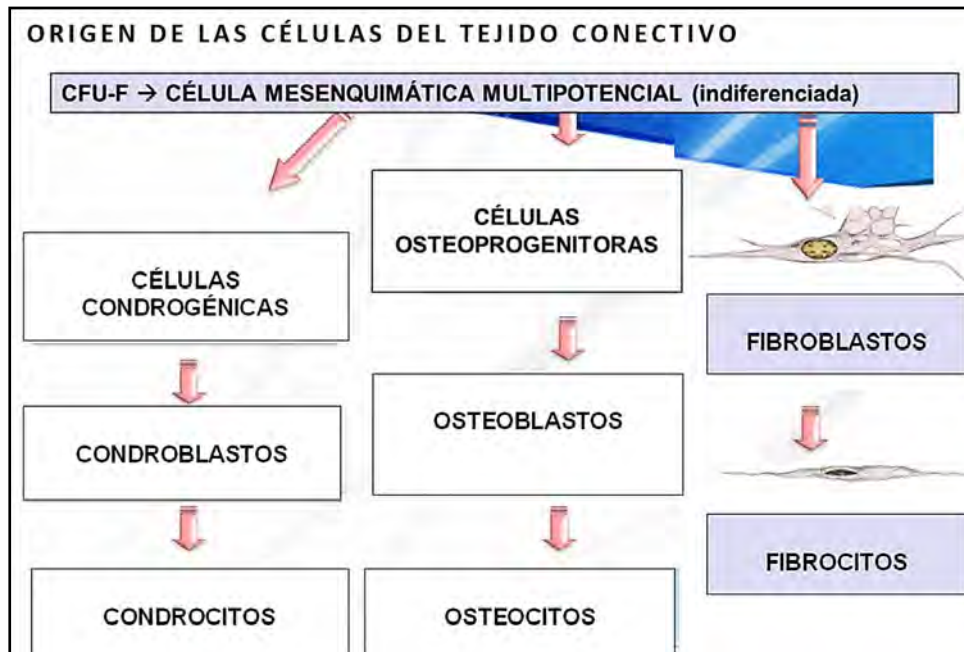


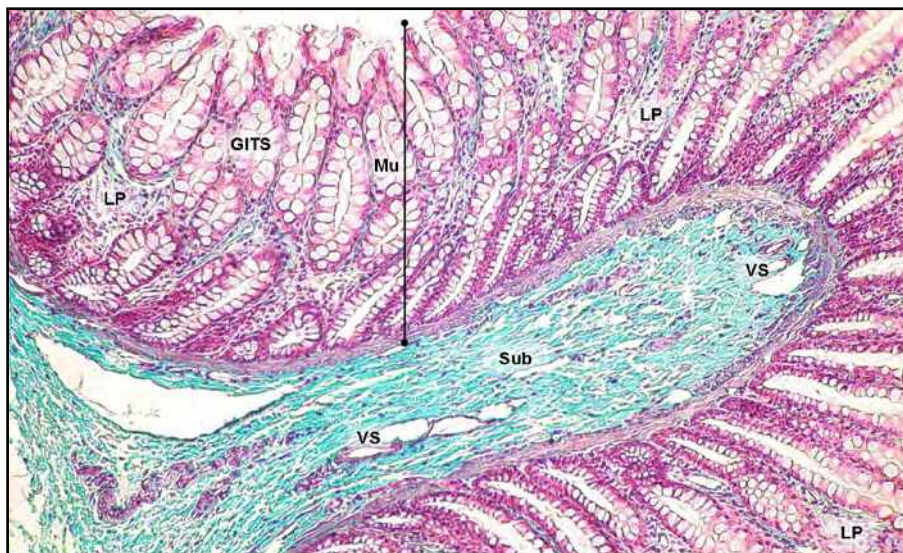
Fig. 38.1 Estructura del colágeno.

La **figura 38.2** muestra el origen de las células del tejido conectivo a partir de la célula mesenquimática multipotencial derivada de CFU-F.



**Fig. 38.2** Origen de las células del tejido conectivo. Célula mesenquimática multipotencial (CFU-F → fibroblastos → fibrocitos. (Atlas de Histología, Cónsole GM y Vidal MS, 2016).

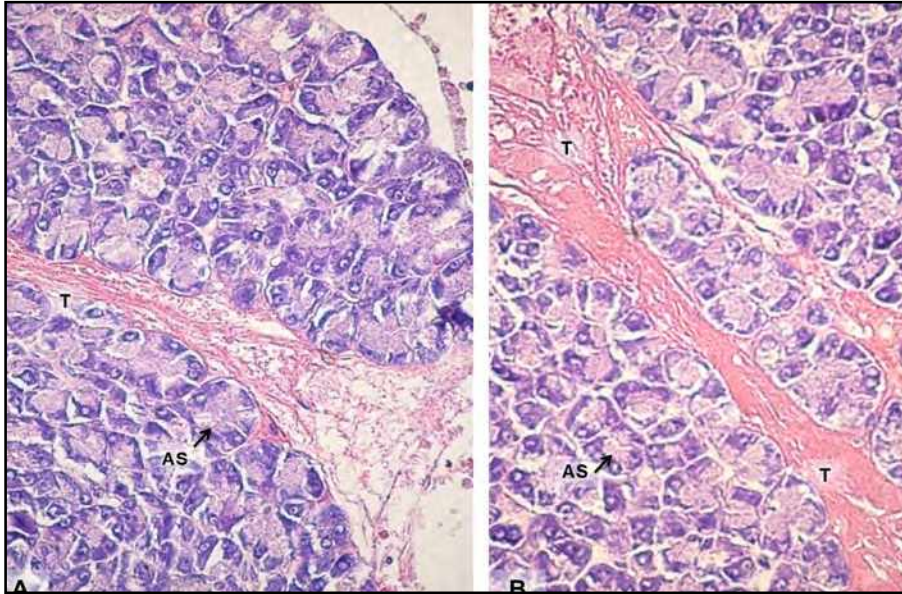
En el intestino grueso se ve *conectivo denso no modelado* a nivel de la submucosa (**fig. 38.3**).



**Fig. 38.3** Intestino grueso.

Microfotografía de colon en la que se observa una *mucosa* (Mu) con *glándulas tubulares simples* (GITS) con epitelio simple cilíndrico y una *lámina propia* (LP) interglandular de *tejido conectivo laxo*. La *submucosa* (Sub) presenta un *tejido conectivo denso no modelado* donde se señalan *vasos sanguíneos* (VS). Gomori 400x. (Atlas de Histología, Cónsole GM y Vidal MS, 2016).

En la microfotografía del páncreas exocrino se ven *trabéculas conectivas densas* y entre acinos se presenta escaso *conectivo laxo* (**fig. 38.4 A-B**).

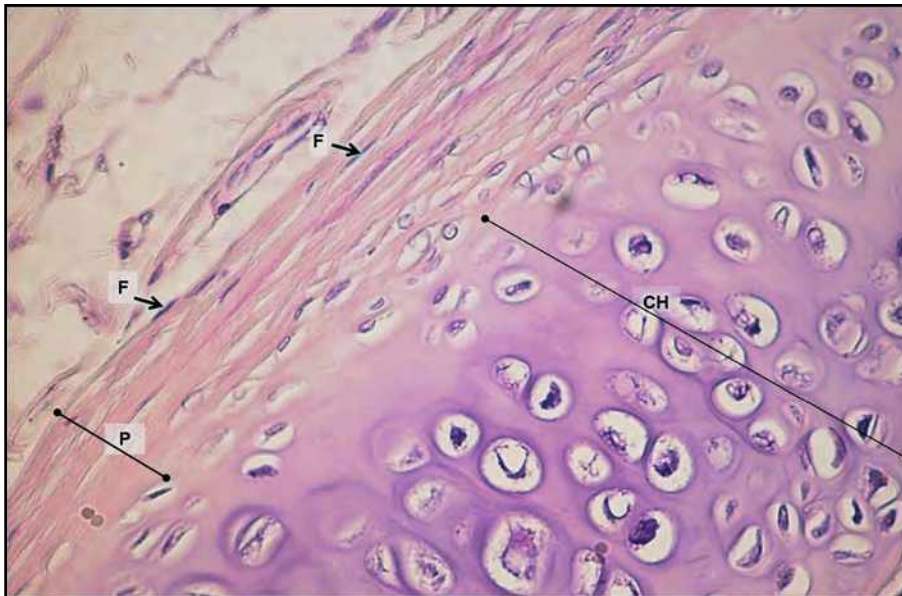


**Fig. 38.4 A-B. Páncreas exocrino.**

Imagen del *páncreas exocrino* rodeado por una delgada cápsula de *tejido conectivo de densidad moderada*, observándose *trabéculas* (T) que dividen a la glándula en lobulillos. Entre los *acinos serosos* (AS) hay una cantidad mínima de *tejido conectivo laxo*. H-E 600x.

(Atlas de Histología, Cónsole GM y Vidal MS, 2016).

En laringe (pericondrio) se muestra *conectivo denso no modelado* (Fig. 38.5).

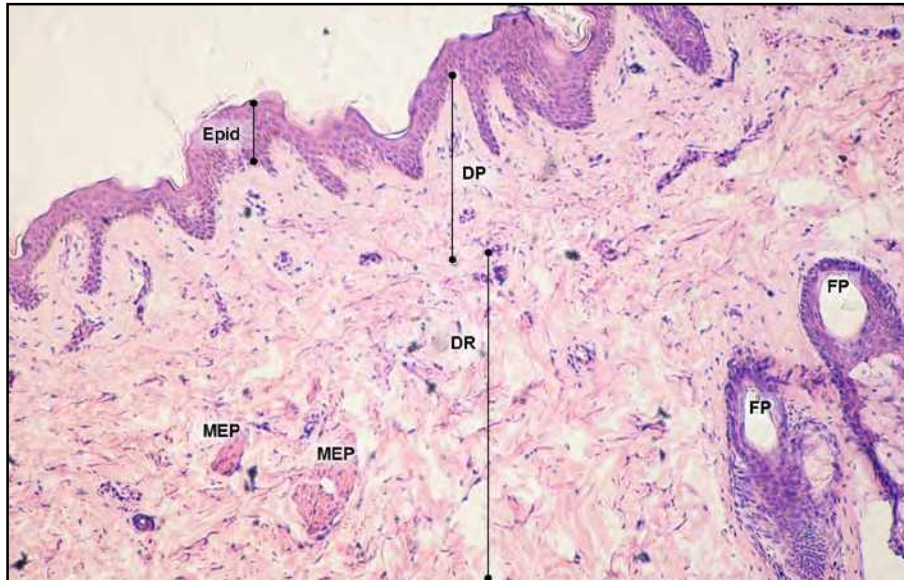


**Fig. 38.5 Laringe.**

Se aprecia la pared laríngea con una pieza de *cartilago hialino* (CH) y un *pericondrio* (P) que muestra *fibroblastos* (F) en un *tejido conectivo denso no modelado*. H-E 800x.

(Atlas de Histología, Cónsole GM y Vidal MS, 2016).

En piel se ve *dermis papilar* con *conectivo laxo* y *dermis reticular* con *conectivo denso no modelado* (Fig. 38.6).

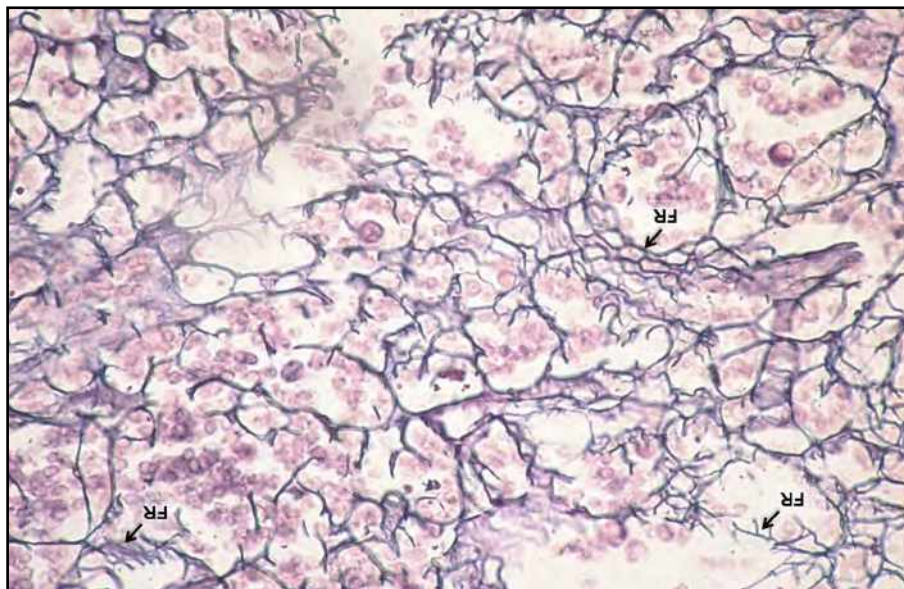


**Fig. 38.6 Piel.**

Se ve la *epidermis* (Epid) con un epitelio estratificado plano queratinizado. Por debajo, se observa la *dermis papilar* (DP) con un *tejido conectivo laxo* (más células que fibras) y una *dermis reticular* (DR) con un *tejido conectivo denso no modelado* (más fibras que células). Se ven dos *folículos pilosos* (FP) y dos fragmentos del *músculo (liso) erector del pelo* (MEP). H-E 200x.

(Atlas de Histología, Cónsole GM y Vidal MS, 2016).

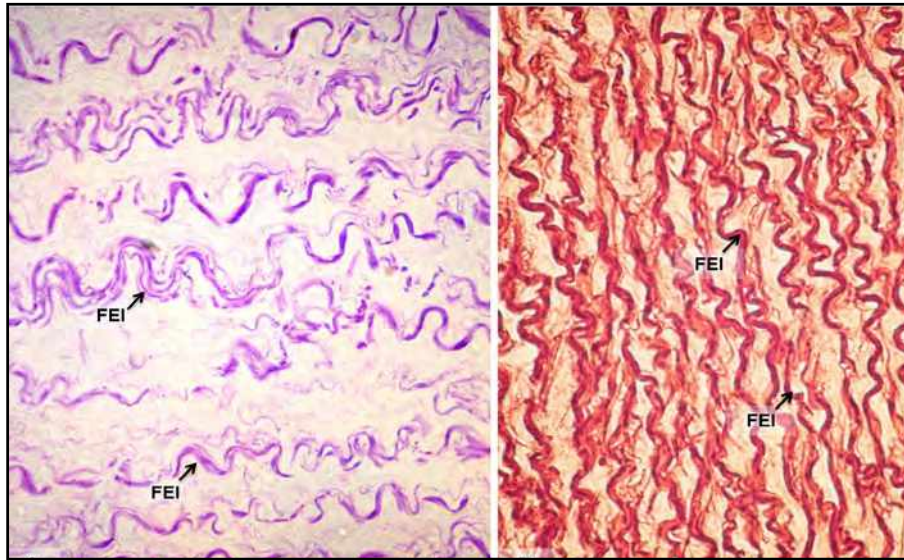
En ganglio linfático se observan numerosas *fibras reticulares* anastomosadas (Fig. 38.7).



**Fig. 38.7 Ganglio linfático** (región medular).

La microfotografía permite ver numerosas *fibras reticulares* (FR) que forman una red anastomosada irregular. Impregnación argéntica 800x. (Atlas de Histología, Cónsole y Vidal, 2016).

En la capa media de la aorta se ven *fibras elásticas individuales y en láminas* (Fig. 38.8 A-B).

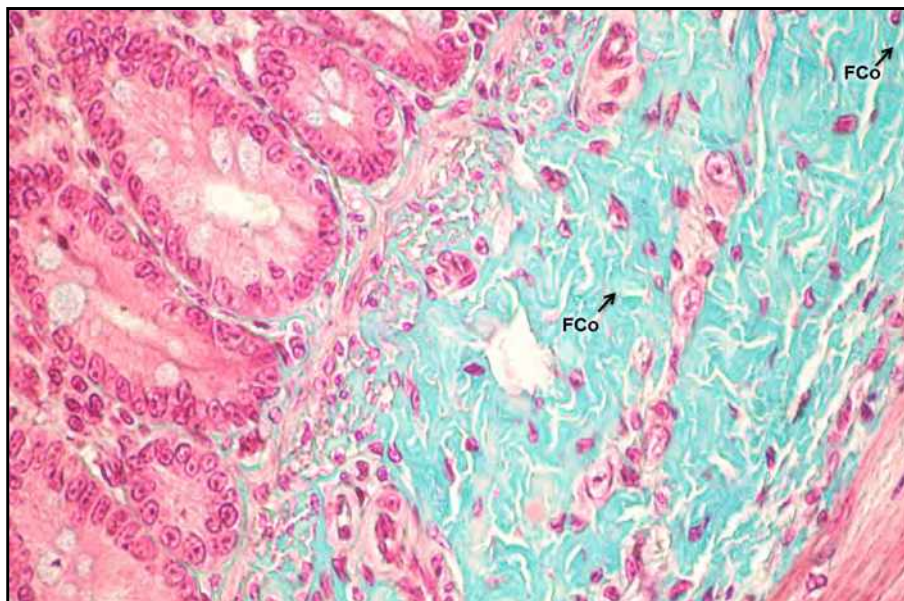


**Fig. 38.8 A-B. Aorta (arteria elástica).**

En ambas imágenes se pueden apreciar numerosas *fibras elásticas* (FEI) individuales y en láminas que permiten el estiramiento y la distensión. **A.** Aldehído fucsina **B.** Orceína. Ambas 800x.

(Atlas de Histología, Cónsole GM y Vidal MS, 2016).

En el yeyuno se ven *fibras colágenas* en la mucosa (**Fig. 38.9**).

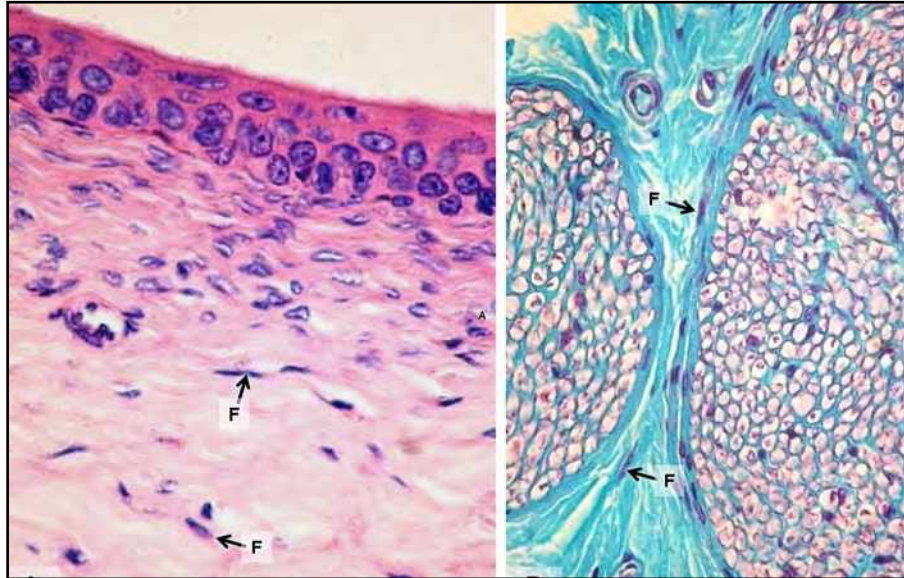


**Fig. 38.9 Yeyuno.**

Se observan *fibras colágenas* (FCo) en la mucosa yeyunal. Gomori 800x.

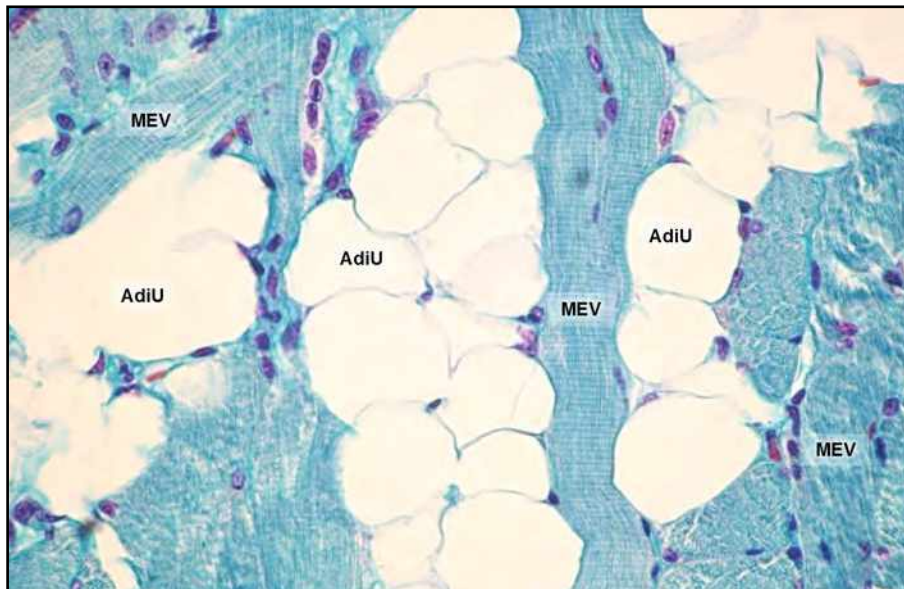
(Atlas de Histología, Cónsole GM y Vidal MS, 2016).

En vejiga se observan *fibroblastos* en la lámina propia y en los nervios se aprecian *fibroblastos* en perineuro y epineuro (**Fig. 38.10 A-B**).



**Fig. 38.10 A-B.** **A. Vejiga (mucosa).** Se observan *fibroblastos* (F) en su lámina propia. **B. Nervios.** Se pueden apreciar *fibroblastos* (F) en el tejido conectivo que acompaña a las estructuras nerviosas y en el epineuro-perineuro. A. H y E. B. Mallory-Azán. Ambas 600x.  
(Atlas de Histología, Cónsole GM y Vidal MS, 2016).

En lengua se ven *adipocitos uniloculares* con depósitos centrales de lípidos y núcleos aplanados. Los lípidos se disuelven durante el procesado histológico (**g. 38.11**).



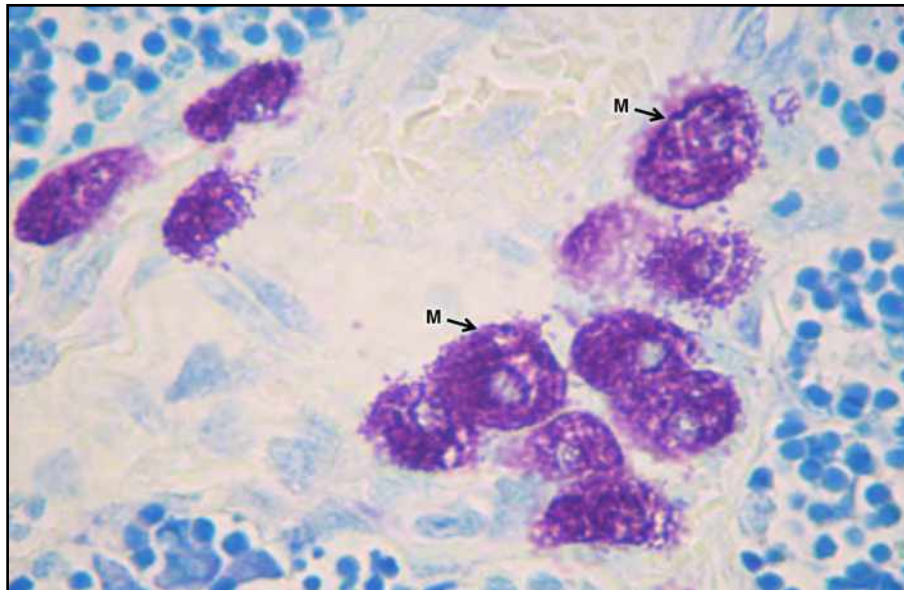
**Fig. 38.11. Lengua (región anterior).**

La imagen exhibe *músculo estriado visceral* (MEV) (cortes longitudinal y transversal) y *adipocitos uniloculares* (AdiU) con depósitos centrales de lípidos, núcleos aplanados y bandas citoplasmáticas periféricas. Los lípidos se han disuelto durante el procesado histológico. Mallory-Azán 800x.

(Atlas de Histología, Cónsole GM y Vidal MS, 2016).



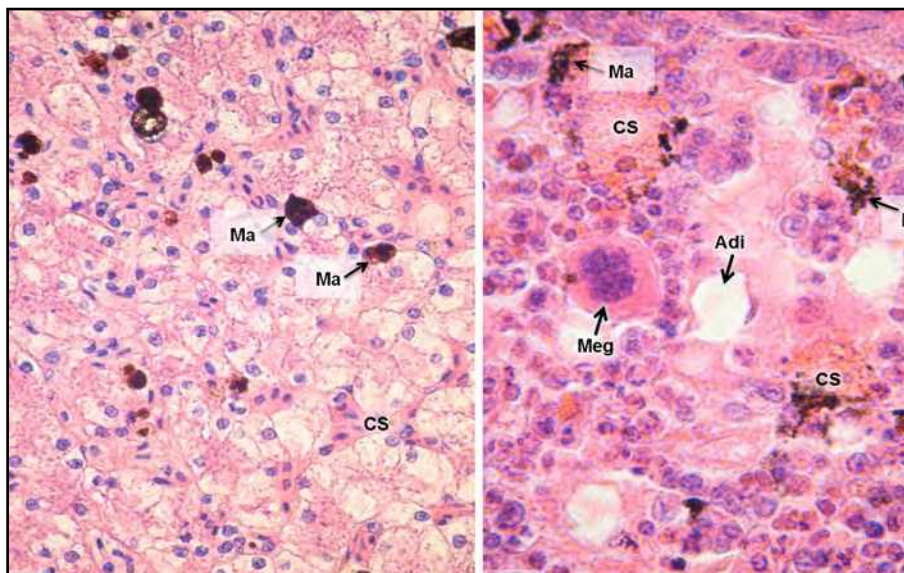
En timo se ven *mastocitos* (*células cebadas*) marcados con azul de toluidina contienen histamina, heparina, leucotrienos, factor quimiotáctico para eosinófilos y neutrófilos, serinoproteasas, interleuquinas, factor de necrosis tumoral y prostaglandina D (Fig. 38.12).



**Fig. 38.12. Timo.**

Se ven varios *mastocitos* (M) con marcadas granulaciones citoplasmáticas basófilas que tienden a enmascarar los núcleos. La tinción con azul de toluidina contiene heparina que al ser sulfatada produce metacromasia. Azul de toluidina 900x. (Atlas de Histología, Cónsole GM y Vidal MS, 2016).

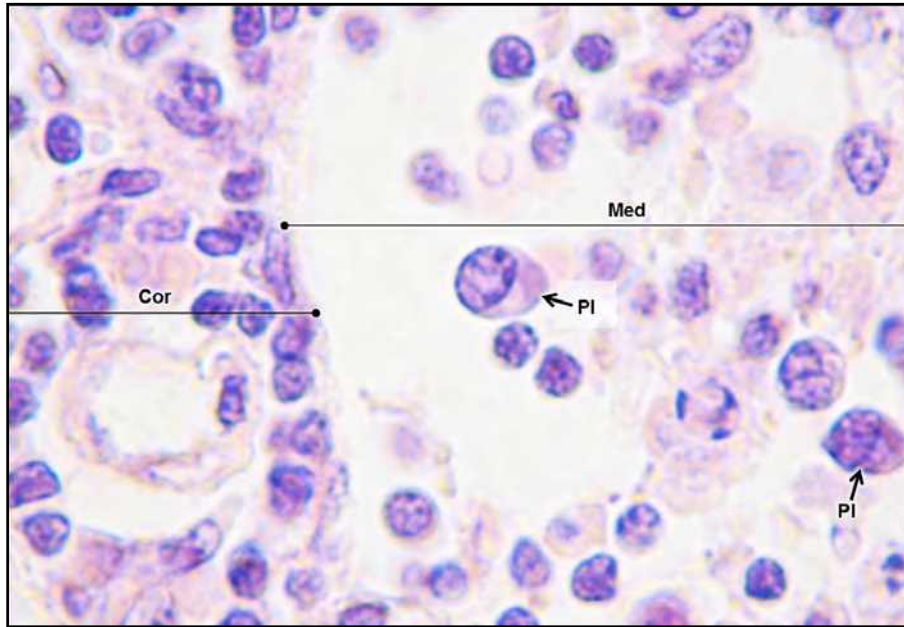
En hígado se ven *macrófagos* con material endocitado (tinta china) (Fig. 38.13 A-B).



**Fig. 38.13 A-B.**

**A. Hígado.** Se ven *macrófagos* (Ma) que muestran su actividad fagocítica al incorporar la tinta china en el citoplasma. **B. Médula ósea.** *Macrófagos* (Ma) con material endocitado cerca de los *capilares sanguíneos* (CS) y celularidad hemocitopoyética con un *megacariocito* (Meg) de citoplasma eosinófilo y núcleo poliploide. Se ven escasos *adipocitos* (Adi). H-E/tinta china. 600/900x. (Atlas de Histología, Cónsole GM y Vidal MS, 2016).

En ganglio linfático se ven *plasmocitos* con núcleos en “rueda de carro” (Fig. 38.14).



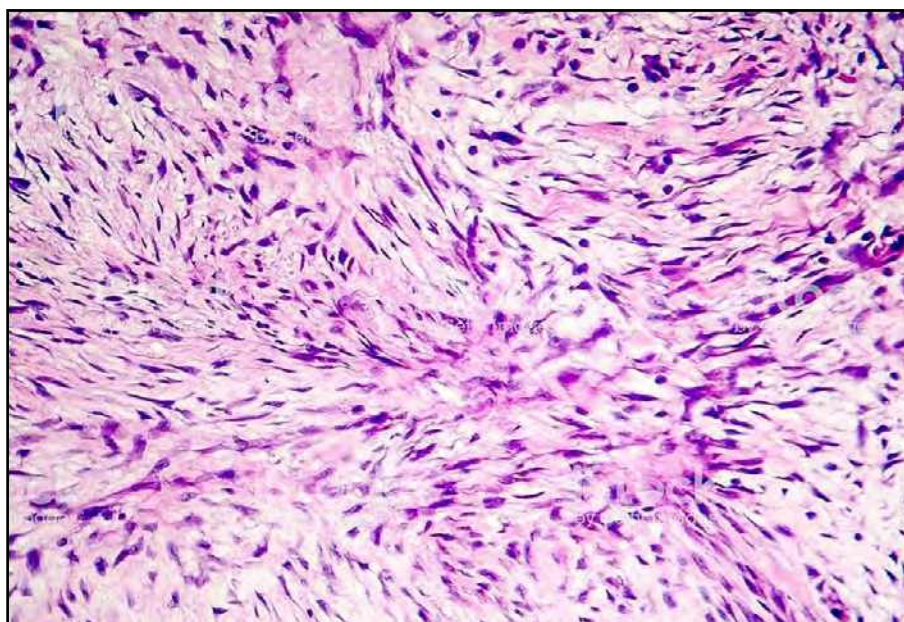
**Fig. 38.14 A y B. Cortes de ganglio linfático.**

En la *región medular* (Med) se observan *plasmocitos* (Pl) ovoideos, con citoplasma basófilo (abundante RER), núcleo redondeado y excéntrico con varios acúmulos periféricos de heterocromatina que dan la típica imagen en “rueda de carro”. H-E 1000x. (Atlas de Histología, Cónsole GM y Vidal MS, 2016).

**Histopatología:**

**1. Neoplasias del tejido conectivo:** muestran un crecimiento descontrolado de los fibroblastos (cuadro 38.3, fgs. 38.15 y 38.16).

Tipo celular	Benigno	Maligno
Fibroblasto	Fibroma	Fibrosarcoma



**Fig. 38.15 Fibroma** (iStock).

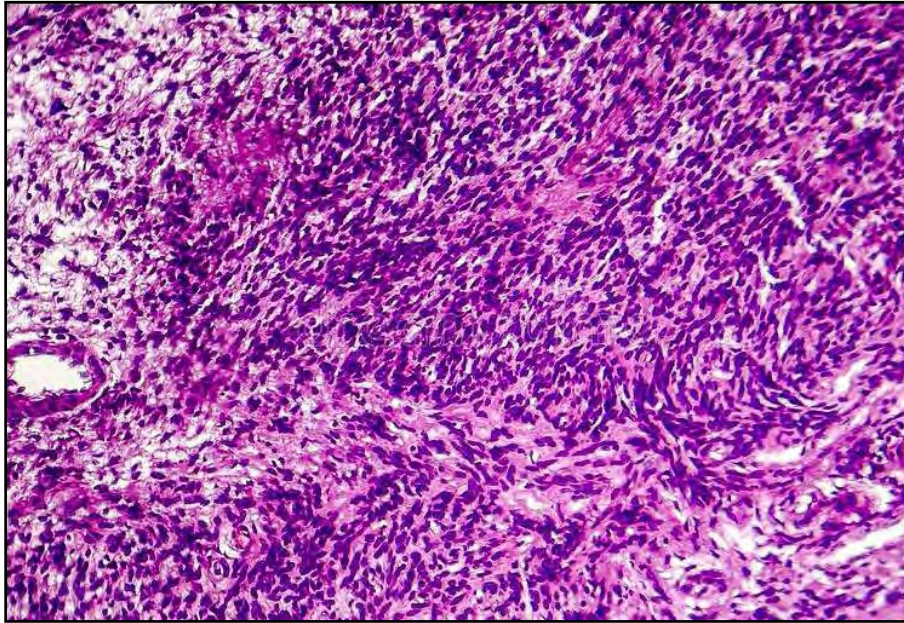


Fig. 38.16 Fibrosarcoma (dreamstime).

**2. Alteración genética del colágeno:** enfermedades hereditarias por mutaciones en los genes que codifican para los diferentes tipos de colágeno.

**Colágeno tipo I: osteogénesis imperfecta (Fig. 38.17):** se presentan fracturas repetidas luego de traumatismos leves debidas a huesos quebradizos, piel delgada, tendones débiles, escleróticas azules y sordera progresiva.

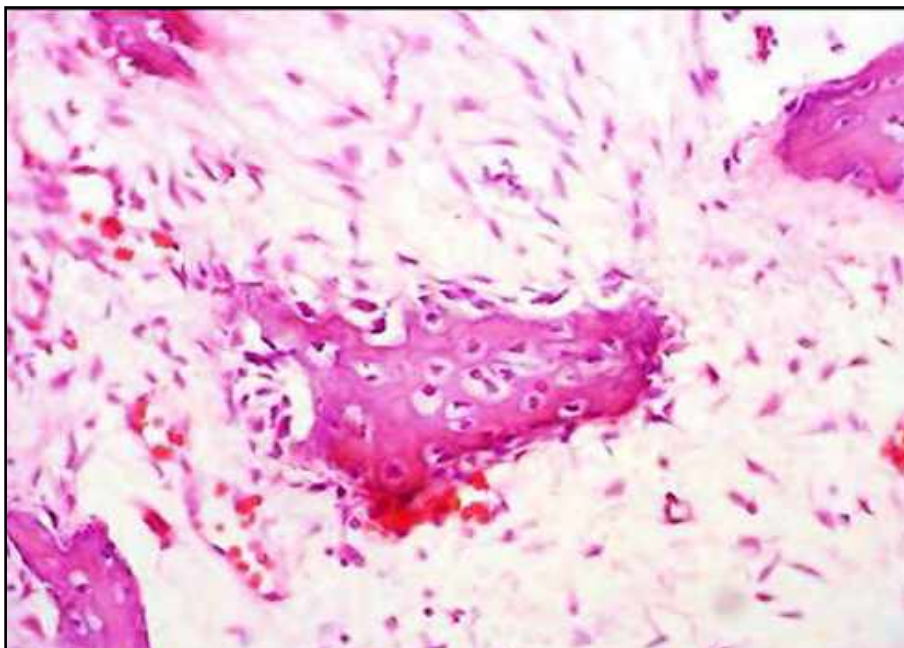


Fig. 38.17 Osteogénesis imperfecta (Udea.edu.co).

**Colágeno tipo III: síndrome de Ehlers-Danlos (Fig. 38.18):** hiper movilidad de las articulaciones de los dedos, piel delgada y pálida. Se caracteriza por un defecto genético que conduce a la producción de colágeno anormal, lo que resulta en la modificación de la síntesis y la estructura del tejido conectivo. Tiene un patrón variado de transmisión y un fenotipo heterogéneo con herencia autosómica dominante en la mayoría de los casos, aunque algunos pacientes presentan un patrón de herencia autosómico recesivo, que está asociado con la deficiencia de tenascina X.

Presenta una disminución en la densidad del colágeno en la dermis papilar y reticular.

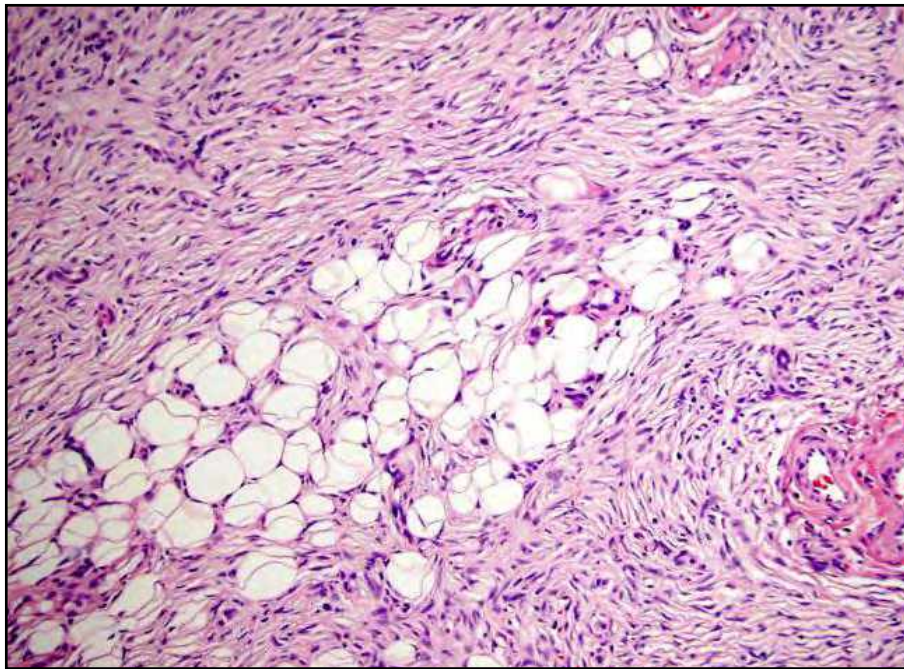


Fig. 38.18 Síndrome de Ehlers-Danlos (FEMEXER).

3. **Alteración genética de la fibrilina: síndrome de Marfan:** trastorno con ausencia de fibrilina que interacciona con la elastina de los tejidos. El crecimiento de los huesos largos está algo inhibido por la fibrilina y debido a su ausencia los hace crecer más, por lo que los pacientes presentan brazos largos. Además, sufren subluxaciones del cristalino que se explican porque sus fibras suspensoras contienen fibrilina y puede haber rotura de la aorta por la falta de elasticidad parietal.

En la capa media de la pared aórtica se observa pérdida de fibras elásticas y degeneración quística (Fig. 38.19).

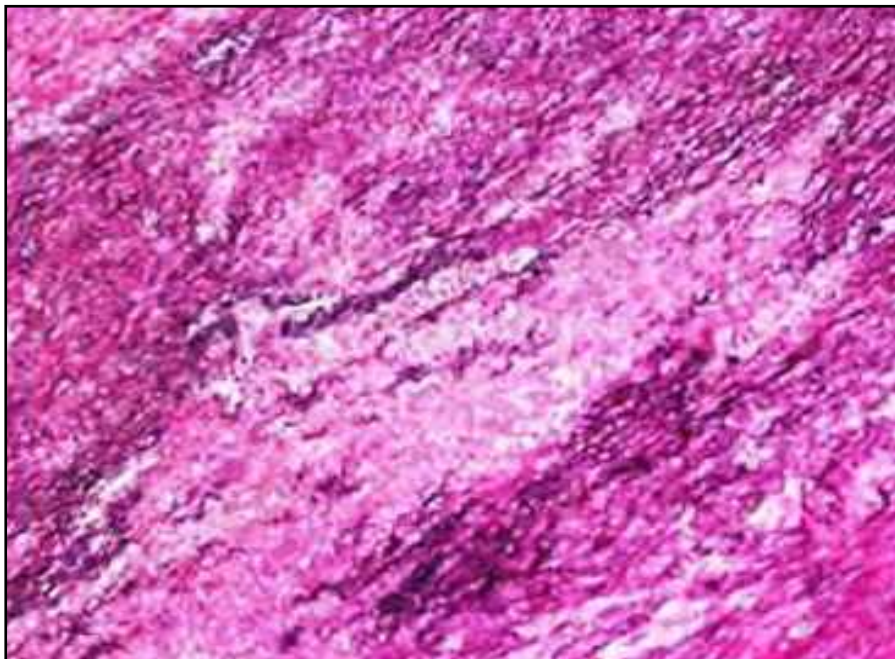


Fig. 38.19 Síndrome de Marfan (Scielo).

**4. Colagenopatías autoinmunes:** enfermedades del tejido conectivo de tipo autoinmune, curso crónico y compromiso sistémico. Ejemplos: *esclerodermia*, *lupus eritematoso*, *artritis reumatoidea*.

**Esclerodermia:** enfermedad multisistémica, caracterizada por una *fibrosis cutánea extensa*, *alteraciones vasculares* y *autoanticuerpos* contra varios antígenos celulares. Predomina en mujeres, de 3 a 5 veces más que en varones. La edad media de comienzo es 40 años.

Histopatología (Fig. 38.20):

1. **Atrofia** de folículo piloso.
2. **Infiltrado inflamatorio** linfocitario, con presencia de algunas células plasmáticas.
3. Glándulas ecrinas con total reemplazo del tejido adiposo por colágeno.
4. Tejido adiposo subcutáneo rodeado por haces de colágeno.

La línea roja marca el espesor dérmico normal y la línea amarilla la expansión del colágeno, con haces engrosados, eosinofílicos.

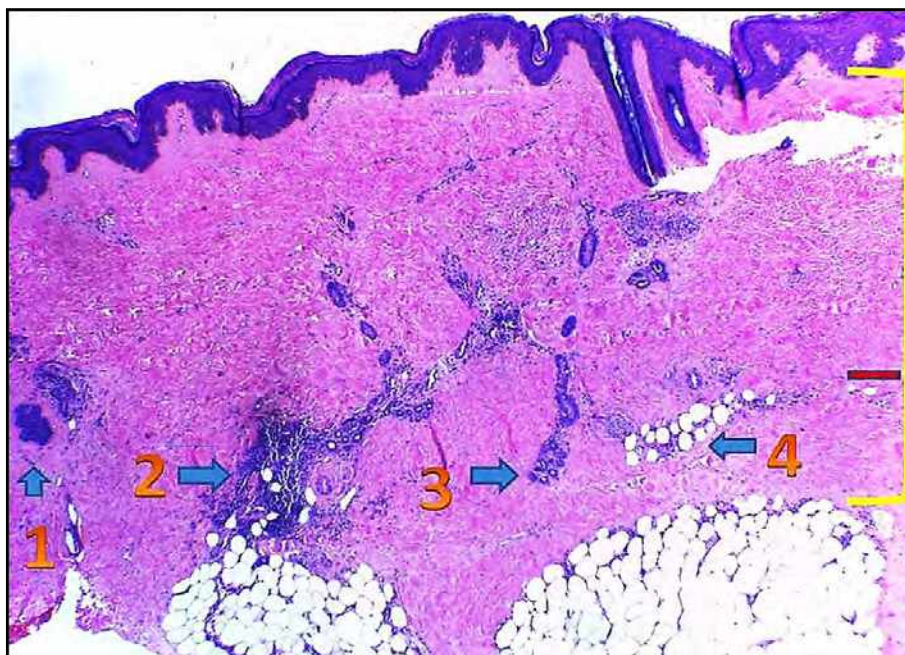


Fig. 38.20 Esclerodermia (Elsevier).

**Lupus eritematoso:** presenta *autoanticuerpos antinucleares (ANA)* y muestra hiperqueratosis, atrofia de epidermis, engrosamiento y degeneración hidrópica de la capa basal, edema y depósito de mucina en dermis e infiltrado de células mononucleares en la unión dermoepidérmica y dermis, con focos perivasculares y perianexiales (Fig. 38.21).

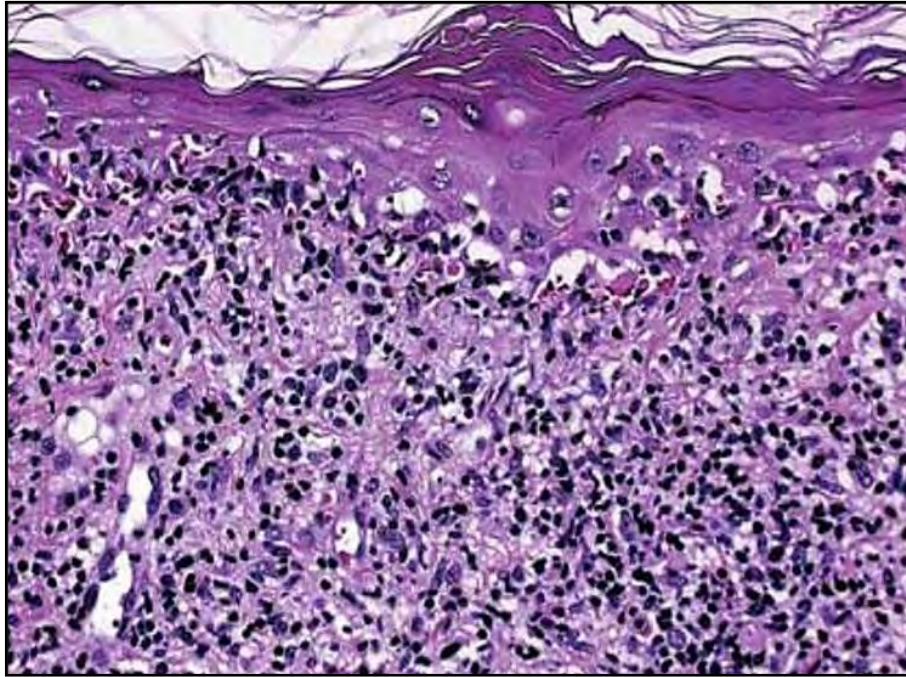


Fig. 38.21 LES (Google sites).

**Artritis reumatoidea:** enfermedad inflamatoria crónica, de naturaleza autoinmune, que afecta de modo simétrico a múltiples articulaciones, presenta síntomas generales inespecíficos y manifestaciones extraarticulares. Presenta alteración vascular y fibrosis intersticial (Fig. 38.22).

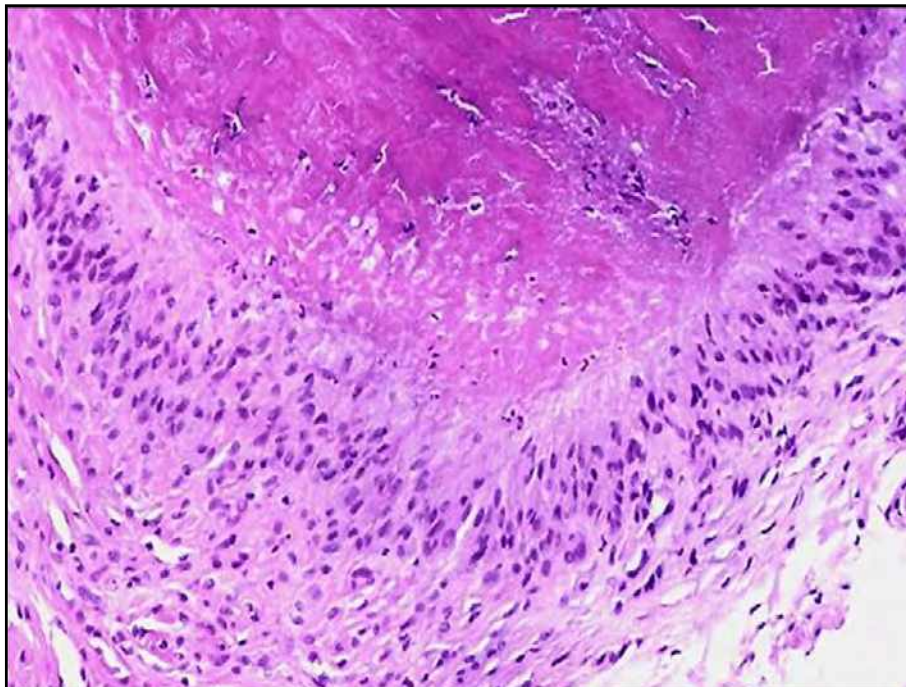


Fig. 38.22 Artritis reumatoidea (slideplayer.es).

**5. Cicatrización de heridas:** si la lesión es leve, con histoarquitectura y membrana basal no dañadas, las células del conectivo reparan la lesión sin inconvenientes. Si hay traumas graves, la reparación del

tejido se hace por proliferación del conectivo y se forma una *cicatriz fibrocolágena*. Los factores de crecimiento secretados activan a los miofibroblastos, fibroblastos y células endoteliales.

*Etapas:* coágulo sanguíneo, inflamación (neutrófilos, monocitos → histiocitos o macrófagos), tejido de granulación (vasos sanguíneos, fibroblastos → miofibroblastos).

**Queloides:** se forman bandas gruesas de colágeno hialinizado (Fig. 38.23):



Fig. 38.23 Queloides (slideshare).

## Referencias

- Cónsole GM, Vidal AS. Atlas de Histología. Ed
- Robbins. Patología humana. Ed. Elsevier.
- Ross- Pawlina. Histología. Texto y Atlas. Ed. Panamericana.
- Sobotta-Welsch. Histología. Ed. Panamericana.
- Sternberg SS. Histology for Pathologists. Ed. Raven Press.
- Stevens A, Lowe J. Texto y Atlas de Histología. Ed. Mosby.

#### Clasificación de las enfermedades difusas del tejido conectivo:

- 1. Artritis reumatoidea (AR).**
- 2. Artritis idiopática juvenil (AIJ).**
- 3. Lupus eritematoso:**
  - Discoide (LED).
  - Sistémico (LES).
  - Asociado a fármacos.
- 4. Esclerodermia (ES):**
  - Localizada.
  - Sistémica.
  - Inducida por químicos o fármacos.
- 5. Fascitis difusa con o sin eosinofia.**
- 6. Polimiositis (PM):**
  - Polimiositis
  - Dermatomiositis.
- 7. Vasculitis necrotizante y otras formas de vasculopatías:**
  - Poliarteritis nudosa (PAN).
  - Granulomatosis alérgica.
- 8. Angeítis por hipersensibilidad.**
  - Enfermedad del suero.
  - Púrpura de Schönlein- Henoch (PSH).
  - Crioglobulinemia **mixta**.
  - Asociada a neoplasia.
  - Vasculitis hipocomplementémica.
- 9. Arteritis granulomatosa:**
  - Granulomatosis **de** Wegener (GW)
  - Arteritis de células gigantes.
  - Arteritis de Takayasu (AT).
  - Enfermedad de Kawasaki (EK).
  - Enfermedad de Behçet.
- 10. Síndrome de Sjögren (SS):**
  - Primario
  - Secundario
  - Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC).
- 11. Otras:**
  - Polimialgia reumática.
  - Paniculitis recidivante.



- Policondritis recidivante.
- Granulomatosis linfomatoide.
- Eritema nudoso.

**Conectivopatías:** enfermedades autoinmunes que afectan al tejido conectivo difuso. Esta denominación refleja trastornos multiviscerales, de presentación variable y de diagnóstico a veces difícil.

**1. Artritis reumatoidea (AR):** *enfermedad inflamatoria crónica, de naturaleza autoinmune, que afecta de modo simétrico a múltiples articulaciones, presenta síntomas generales inespecíficos y manifestaciones extraarticulares.*

La AR puede dañar una gran variedad de tejidos: tegumentario, ocular, pulmonar, cardíaco, sanguíneo y vascular. La padecen más mujeres que hombres y es común entre los adultos mayores. Afecta al 0,3-1% de la población, lo que significa que en la actualidad habría en todo el planeta entre 100 y 200 millones de personas que padecen AR.

**Etiología:** es el resultado de la interacción de un *antígeno desencadenante* y una *base genética predisponente*. La naturaleza del factor desencadenante es desconocida.

**A. Factores genéticos:** incrementan el riesgo de que se desarrolle AR. Es una *enfermedad poligénica*. Se ha identificado la existencia de ciertos *alelos* que, por mecanismos complejos, podrían predisponer a su desarrollo. La lista de los alelos estudiados es extensa. Existe un *epítoto compartido (EC)*, cuyos portadores tienen un riesgo mayor de desarrollar la enfermedad y que está presente en el 80% de las personas afectadas de AR. Se estima que el conjunto de los *factores genéticos* se responsabilizarían del 60% de la causalidad de la AR.

La *predisposición genética* explica la agregación familiar, la concordancia en los gemelos monocigóticos y la asociación con antígenos de histocompatibilidad (**HLA**). La asociación más significativa es con el **HLADR4**, el cual se considera además un marcador de gravedad. La activación de los LT implica el reconocimiento del antígeno asociado al **HLA** que está supeditado a la formación de *complejos inmunes* entre el antígeno, las moléculas del **HLA clase II** y los *receptores de los LT*. El antígeno provoca una *respuesta inmune* en el huésped que deriva en una *reacción inflamatoria*. Los macrófagos y las células dendríticas tienen la función de procesar el antígeno y presentarlo a los LT, que a su vez activan LB. Como consecuencia de su activación, tales células proliferan y estimulan a las células plasmáticas, secretoras de anticuerpos.

**B. Antecedentes familiares:** constituyen un importante factor de riesgo. No obstante, conviene insistir en que los factores genéticos sólo son predisponentes, y no determinantes, lo que significa que una persona portadora de algún rasgo genético favorecedor de la AR no siempre desarrollará la enfermedad.

**C. Factores no genéticos:** infecciones, hormonas femeninas, tabaquismo, estrés, obesidad y tipo de alimentación.

**a. Infecciones.** Se ha postulado que las infecciones por diversos virus o bacterias podrían desencadenar la enfermedad o agravar su curso.

**b. Hormonas femeninas.** Los estrógenos protegen contra la AR, ya que se ha constatado que tanto el consumo de anticonceptivos como el embarazo disminuyen el riesgo de que se desarrolle AR, mientras ocurre lo contrario en el período posparto y en la menopausia, cuando se reduce la actividad de dichas hormonas.

**c. Tabaquismo y estrés.** Se ha encontrado una clara relación estadística entre el hábito de fumar y el estrés, con mayor riesgo de desarrollar AR, sobre todo en las personas genéticamente predisuestas.

**d. Obesidad y tipo de alimentación.** Se ha demostrado que la AR es más frecuente en personas obesas. No se ha podido evidenciar que alguna dieta en particular tenga un efecto sobre el riesgo de la AR, aunque es probable que las dietas ricas en pescado azul contribuyan a disminuir la intensidad de la inflamación articular y que una alimentación sana resulte beneficiosa.

**D. Otros posibles factores causales.** Actualmente se investigan otros posibles factores causales, tanto genéticos como no genéticos, como es el caso de las *mutaciones espontáneas* que regulan la fabricación de las moléculas inflamatorias.

- **Anatomía de las articulaciones:** las articulaciones conectan los huesos y dan movilidad y estabilidad a los distintos segmentos esqueléticos. Existen diversos tipos de articulaciones: *fijas y móviles*. Las articulaciones móviles, que son las que se afectan en la AR, están formadas por los extremos de dos o más huesos y otros componentes no menos importantes, como son el *cartílago articular*, la *cápsula articular* y la *membrana sinovial*.

**a. Cartílago articular:** las superficies óseas están tapizadas por una banda de *cartílago* que evita las fricciones y su desgaste. En las articulaciones grandes, como las rodillas y las caderas, el cartílago articular tiene unos 3-4 mm de grosor, mientras que en las articulaciones de los dedos sólo tiene una fracción de milímetro.

**b. Cápsula articular:** es una envoltura que, a modo de saco, engloba toda la articulación. Está formada por dos membranas, una externa, que es *fibrosa* y resistente, y una interna, que es más blanda y se denomina *membrana sinovial*. La membrana fibrosa está firmemente unida a los huesos que se vinculan en la articulación y proporciona estabilidad a la estructura; incluso, en algunos sectores sus fibras forman *ligamentos* que garantizan la estabilidad.

**c. Membrana sinovial:** tapiza la superficie interna de la cápsula articular y tiene la misión de fabricar un fluido viscoso: el *líquido sinovial o articular*, que rellena la cavidad articular y actúa como un lubricante que reduce el roce entre las estructuras articulares. La membrana sinovial contiene células inmunitarias y tiene un papel destacado en la defensa de la articulación, por lo que constituye el lugar donde se produce la reacción inflamatoria.

El inicio del trastorno corresponde a la *inflamación de la membrana sinovial* que tapiza el interior de la cápsula articular: se produce así una *sinovitis*, caracterizada por la proliferación de diversos tipos de células inmunitarias y por la producción excesiva de líquido sinovial. Con el paso del tiempo, la *membrana sinovial se engrosa* y en su espesor se forma un tejido de tipo cicatrizal invasor, conocido como *pannus*, que crece hacia el interior de la articulación y afecta al cartílago articular. Si la enfermedad no se detiene, el pannus infiltra el cartílago articular e incluso afecta a los extremos óseos de la articulación, que sumado a la acción de los mediadores químicos, acaba por provocar *erosiones óseas y osteoporosis*. Esto origina rigidez y deformación articular.

- **Enfermedad autoinmune e inflamación:** el *sistema inmune*, encargado de la defensa del organismo, reacciona contra tejidos del propio cuerpo a los que erróneamente identifica como extraños. En la AR el blanco de los ataques autoinmunes es el *tejido conectivo*, que cumple funciones de unión y de sostén en todas las estructuras orgánicas. El *sistema inmune* protege al organismo de elementos que representan una amenaza, ej.: microorganismos o células neoplásicas. Fabrica proteínas denominadas *anticuerpos*: **factor reumatoide, anticuerpos anticólageno y anticuerpos antipeptidos cíclicos citrulinados**. Su identificación y valoración en sangre permite un diagnóstico orientador. Se ha visto que una proteína conocida como **factor de necrosis tumoral (TNF)** desempeña un papel esencial en la iniciación y perpetuación de la inflamación articular. La activación de los **LT** induce la producción de **linfoquinas**. La respuesta inmune en el medio sinovial activa numerosos procesos que perpetúan la inflamación: *sistemas del complemento, quininas, coagulación y fibrinólisis*. Los mediadores de la inflamación estimulan la *proliferación de las células sinoviales* y la *angiogénesis*. El proceso lleva a la destrucción del cartílago y del hueso. Los polimorfonucleares (PMN), atraídos por *factores quimiotácticos* liberados en el proceso de activación del complemento, atraviesan el endotelio y emigran hacia el líquido sinovial, donde fagocitan los *complejos inmunes* y se autodestruyen. Las moléculas de adhesión juegan un papel importante en la migración de las células inflamatorias hacia la sinovial. La liberación de enzimas lisosómicas perpetúa la respuesta inflamatoria. En la **figura 39.1** puede observarse un esquema de la respuesta inmune en la AR. Las *células dendríticas* contactan con los antígenos (Ag), los procesan y se los presentan a los **LT** que secretan *linfoquinas*: **interleuquinas (IL1, 6, 17, 18)** y **factor de necrosis tumoral (TNF)**. El proceso

induce la proliferación de los *sinoviocitos*. Los LB activados se transforman en plasmocitos secretores de *autoanticuerpos* (Ac) y los *factores quimiotácticos* atraen neutrófilos y mastocitos que liberan otros agentes. El proceso inflamatorio daña a los *condrocitos* y *osteocitos*. Hay reabsorción ósea mediada por los osteoclastos (Fig. 39.1).

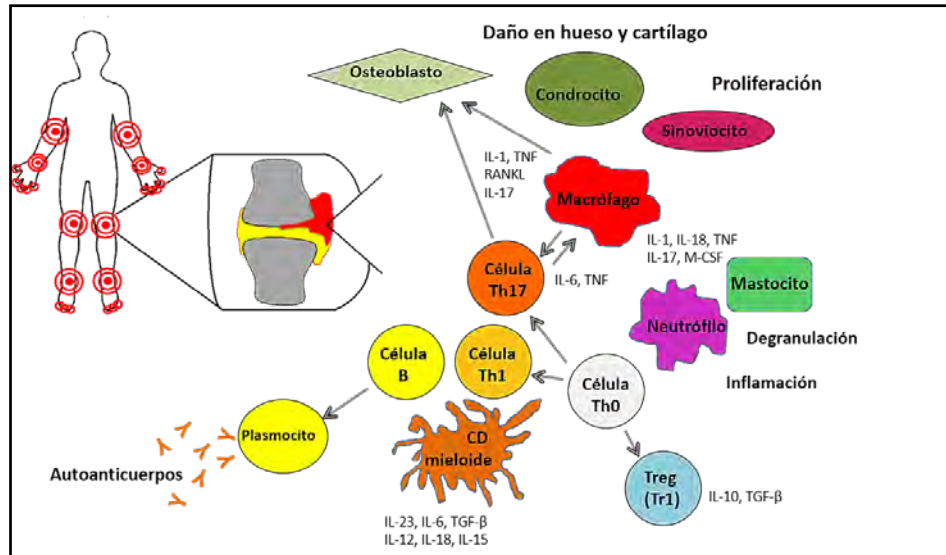


Fig. 39.1 Respuesta inmune e inflamatoria articular (Inmunología).

**Clínica:** la AR temprana suele afectar las articulaciones más pequeñas primero, en particular las *articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas* (Fig. 39.2).



Fig. 39.2 Afectación de las articulaciones de las manos en la AR (Webconsultas).

Luego se propaga a muñecas, rodillas, tobillos, codos, caderas y hombros. Aparece *dolor y rigidez matinal* que aparece tras el reposo prolongado o tras el descanso nocturno, con tumefacción y sensibilidad anormal. El *derrame sinovial fusiforme* le confiere a la articulación un aspecto *en huso*. Hay signos inflamatorios: *rubor, calor, tumor* o una sinovitis fría por la existencia de hipertrofia sinovial. Pueden producirse *subluxaciones, desviaciones cubitales de los dedos, atrofia de los músculos intrínsecos de la mano y roturas tendinosas*. También es posible el desarrollo de una deformidad con luxación dorsal de la articulación, o una deformidad en  *cuello de cisne*, con *fixación* de las interfalángicas distales e hiperextensión de las proximales, o bien la deformidad del primer dedo en Z, con aducción excesiva del primer metacarpiano, *fixación* de la metacarpofalángica e hiperextensión de la interfalángica (Fig. 39.3).



Fig. 39.3 Manos en AR avanzada (ADAM).

La hipertrofia de la sinovial, cuando se localiza en el *canal carpiano*, puede producir un *síndrome compresivo del nervio mediano*, presentando parestesias nocturnas dolorosas, y una atrofia de la eminencia tenar. La afectación de las extremidades inferiores se localiza pie: tobillo, antepie, luxación de las cabezas de los metatarsianos, hallux valgus y dedos en martillo. Puede afectar hombro, codo, rodilla y cadera que presentan signos y síntomas de artritis, dolor rítmico y derrame sinovial. En la columna podemos hallar alteraciones de los segmentos que presentan membrana sinovial, y puede afectarse la articulación atloaxoidea.

Síntomas y signos principales:

- Articulaciones doloridas, calientes y tumefactas.
- *Rigidez de las articulaciones* que empeora a la mañana y después de un tiempo de inactividad.
- Fatiga, *fiebre* y pérdida de peso.

**Diagnóstico:** se basa en: *historia clínica, exploración Rx y hallazgos de laboratorio.*

**a. Historia clínica:** hay *dolor articular de ritmo inflamatorio, con rigidez matutina prolongada, aumento de temperatura e impotencia funcional* de varias articulaciones en forma *simétrica*, durante un período mayor de dos meses. Hay ligera *leucocitosis, anemia, aumento de la velocidad de sedimentación y factor reumatoide positivo.*

**b. Radiología (Fig. 39.4):** en la *inflamación articular crónica* hay aumento de las partes blandas a expensas de la *hipertrofia sinovial* y del *derrame articular*. En el hueso yuxtaarticular se produce radiolucencia debido a *osteopenia por osteoporosis yuxtaarticular*. El deterioro del cartilago articular se expresa en una *disminución del espacio entre ambos extremos óseos articulares* (pinzamiento de la interlínea). Cuando la enfermedad avanza se producen alteraciones de la alineación de las articulaciones: *subluxación* y, por la persistencia de la *inflamación* aparecen *erosiones óseas marginales y geodas intraóseas.*



Fig. 39.4 Rx de manos en la AR (Dr. Piñal).

### c. Pruebas de laboratorio:

- **Trastornos hematológicos:** anemia normocrómica normocítica.
- **Reactantes de fase aguda:** aumento de la velocidad de sedimentación globular (VSG), proteína C reactiva (PCR) y de la fracción a 2-globulina en el espectro electroforético.
- **Factor reumatoide:** el **factor reumatoide IgM** (aparece en el 75% de los enfermos con AR. Su ausencia no excluye el diagnóstico de AR y su presencia tampoco es patognomónica, ya que puede encontrarse en el suero del 5% de las personas asintomáticas y con otras enfermedades.
- **Anticuerpos antinucleares:** se detectan en un 10-25% de los pacientes, sobre todo en los seropositivos o entre los que padecen síndrome de Sjögren secundario.
- **Líquido sinovial:** sirve para establecer el diagnóstico diferencial con otras artritis.

**Se considera que hay AR si se cumplen 4 de los siguientes 7 criterios** (American Rheumatism Association 1987):

1. Rigidez matutina.
2. Artritis en 3 o más articulaciones.
3. Artritis en las articulaciones de la mano.
4. Artritis simétrica.
5. Nódulos reumatoideos.
6. Factor reumatoide sérico.
7. Cambios radiológicos.

**Evolución:** presenta *brotes o exacerbaciones* que se alternan con *períodos de una remisión relativa*, en los que el edema y el dolor se atenúan. El síntoma inicial más frecuente es la *rigidez articular matutina* (articulaciones de manos y pies), que se presenta tras el reposo nocturno y comporta una notable dificultad de movimiento. La evolución es muy variable, ya que en algunas personas el avance de las lesiones se detiene de forma espontánea, mientras que en otras progresa en forma continua. Lo más habitual, es que el trastorno evolucione durante muchos años, con alternancia de períodos de exacerbación sintomática que suelen durar semanas o meses y períodos de calma relativa o absoluta.

**Pronóstico:** la mayoría de los pacientes presentan un curso clínico intermitente, y sólo el 20-25% mantienen remisiones prolongadas. La destrucción articular progresiva a pesar del tratamiento, o el abandono terapéutico, produce invalidez permanente en el 10% de los pacientes con secuelas irreversibles. La presencia de títulos altos de factor reumatoide, nódulos subcutáneos, sinovitis persistente, pinzamientos y erosiones articulares tempranos, se correlaciona con un curso clínico desfavorable.

**Complicaciones de la AR:** síndrome del túnel del carpo, vasculitis reumatoidea, ataque de la región cervical y artritis séptica.

Tratamiento:

- **Descanso de las articulaciones:** 8 a 10 horas nocturnas y media a 1 hora al mediodía.
- **Kinesiología:** ejercicios para mantener el movimiento y la fuerza.
- **Tratamiento sintomático** que no modifica la enfermedad pero disminuye el dolor y la inflamación: *antiinflamatorios y corticoides en bajas dosis.*
  - **Tratamiento específico:** son medicamentos que frenan la inflamación y en consecuencia la destrucción articular por lo que deben tomarse cuanto antes y no deben suspenderse. Pueden demorar 2 o 3 meses en hacer efecto. En los últimos años se han desarrollado nuevos tratamientos que bloquean las sustancias que producen la inflamación.
    - A. *Antiinflamatorios no esteroideos.*
    - B. *Tramadol y opioides mayores:* se pueden asociar cuando el dolor no ha sido eficazmente controlado.
    - C. Actualmente se recomienda iniciar el tratamiento con un agente modificador de la enfermedad: hidroxicloroquina, sulfasalazina, metotrexato, etanercept, sulfasalazina, ciclosporina, sales de oro, azatioprina, infliximab, leflunomida y ciclofosfamida. La combinación de uno o más son eficaces y no más tóxicos que por separado.
    - D. Los *glucocorticoides a dosis bajas* disminuyen la evolución del daño articular, no deben ser recomendados de rutina. La inflamación articular con corticoides puede ser útil en el tratamiento de la AR. Se asocian a calcio, vitamina D y bifosfonatos.
- **Tratamiento integrado:** no se deben olvidar las medidas nutricionales, terapia ocupacional, ejercicios, protección de las articulaciones y psicoterapia.
- **Tratamiento quirúrgico:** está indicado cuando el dolor no mejora con medidas médicas y hay pérdida de la función.

**2. Artritis idiopática juvenil (AIJ):** constituye un grupo heterogéneo de artritis idiopáticas que se presentan en la edad pediátrica. La manifestación clínica más frecuente es la *artritis* junto con un mayor o menor componente sistémico y la presentación de otros síntomas como *exantema*, *uveítis* y *serositis*, que permiten identificar distintas formas de expresión clínica. Es el tipo más frecuente de artritis en pacientes menores de 16 años de edad. Algunos niños podrían experimentar síntomas durante unos pocos meses, mientras que otros presentan síntomas durante el resto de sus vidas. Pueden causar complicaciones graves: problemas en el crecimiento, daño en las articulaciones e inflamación ocular.

La AIJ puede afectar una articulación o varias. Existen diferentes subtipos de AIJ (Fig. 39.5).

- *Monoartritis.*
- *Oligoartritis.*
- *Poliarticular.*



Fig. 39.5 Subtipos de AIJ (slideshare).

**Etiología:** es desconocida. La AIJ puede no ser una enfermedad aislada, sino un síndrome de diferentes causas. A nivel molecular, los elementos básicos implicados, son las *moléculas del sistema HLA, el receptor de LT y el antígeno presentado*. Las moléculas del sistema HLA, participan en la elaboración del antígeno y forman **complejos inmunes**. La liberación de citoquinas por los macrófagos, se inicia tras el contacto con LT y LB activados, que conducen a la producción de **FNT, citoquinas y factor reumatoide**.

**Clínica:**

1. *Exantema eritematoso, evanescente y no fñ* (más frecuente en tronco). Puede ser coalescente, dando lugar a áreas grandes eritematosas. Aparece y desaparece con la **fbre**, sin dejar lesión residual.
2. *Linfadenopatía generalizada* (dos o más grupos ganglionares): 70% de los pacientes. Los ganglios están aumentados de tamaño, pero son indoloros, desplazables sobre los planos más profundos.
3. *Hepatomegalia y/o esplenomegalia*: 50% de los casos.
4. *Serositis: pericarditis*: es la forma más frecuente de afectación de serosas en la AIJ sistémica (derrame pericárdico); *pleuritis y peritonitis*.
5. *Fiebre*: en picos de hasta 39-40°C.
6. *Dolor articular*.
7. *Síndrome de activación macrófágica (SAM)*: complicación grave, potencialmente mortal. Se caracteriza por la presencia de *pancitopenia, insuficiencia hepática, coagulopatía y síntomas neurológicos* (obnubilación, convulsiones, coma). Su causa es la activación y proliferación incontrolada de LT y macrófagos, llevando a una producción masiva de citoquinas.

**Diagnóstico:**

- *Datos de laboratorio*: no son patognomónicos: anemia multifactorial, leucocitosis y neutrofilia, trombocitosis (500.000 y +800.000 plaquetas) y aumento de VSG, PCR, factores del complemento, ferritina, IgG.
- *Rx*: destrucción de las articulaciones interfalángicas distales/proximales y metacarpofalángicas. Fusión de los huesos de la muñeca (**g. 39.6**).



Fig. 39.6 Rx de mano en la AIJ (slideshare).

**Tratamiento:**

**Multidisciplinario:** reumatólogo pediatra, oftalmólogo, ortopedista, fisioterapeuta, psicólogo clínico.

**Sintomático:** alivio del dolor, buena movilidad de las articulaciones afectadas, evitar las complicaciones por los fármacos utilizados.

**Farmacológico (Fig. 39.7):**

- Corticoides intraarticulares y sistémicos.
- Calcio, vitamina D, bifosfonatos.
- Inmunosupresores: metotrexato + ácido fólico, azatioprina, ciclofosfamida, clorambucilo, ciclosporina.

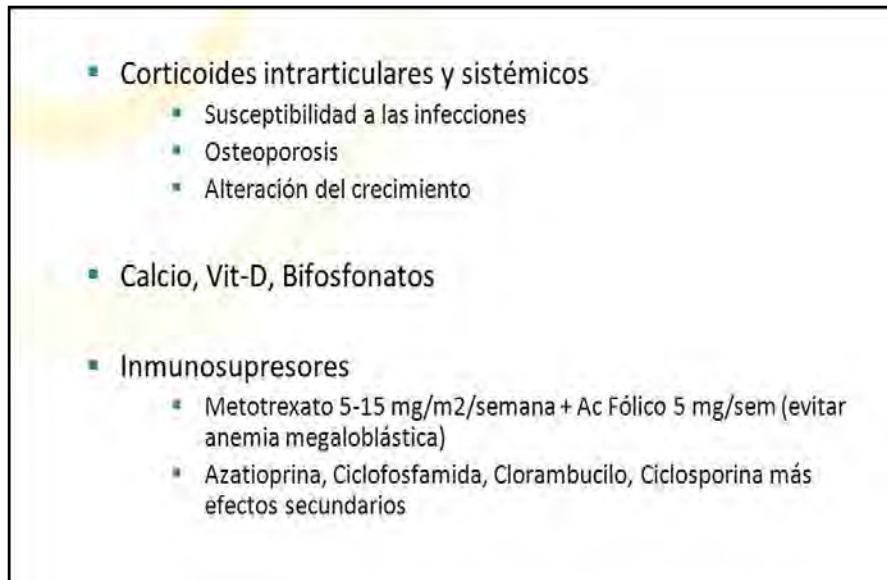


Fig. 39.7 Tratamiento farmacológico de la AIJ (slideshare).

3. Lupus eritematoso:

**A. Lupus eritematoso sistémico (LES):** prototipo de la enfermedad sistémica. Compromete *aparato locomotor y piel*, pero puede haber manifestaciones clínicas en *cualquier órgano*. Presenta autoanticuerpos, en especial los *anticuerpos antinucleares (ANA)*. Es una enfermedad de curso variable, con episodios de exacerbaciones y remisiones. LES afecta predominantemente a mujeres; la relación mujer:varón es de 10:1, aunque esta preponderancia disminuye en edad infantil o después de los 65 años. La mayoría de los casos comienza entre los 17 y los 35 años.

**Etiología:** se basa en la interacción entre factores genéticos, hormonales, ambientales y medicamentosos (Fig. 39.8).

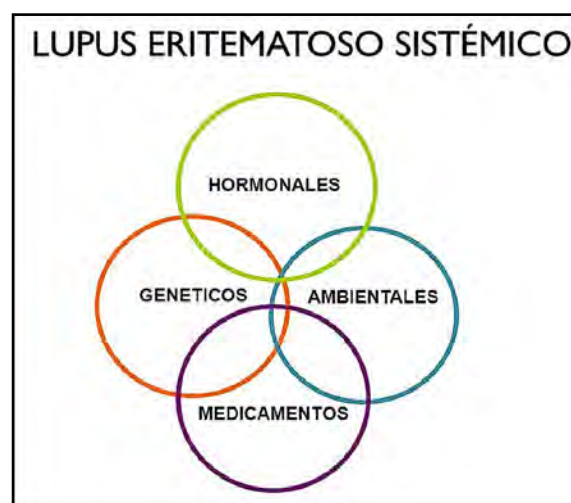


Fig. 39.8 Etiología del LES (Fisioterapia on line).



La respuesta inmune incluye activación de las *células dendríticas* por *complejos inmunes* ADN, ARN-proteínas y producción de *autoantígenos*, descenso de la activación de células de la *inmunidad adaptativa* (LB), una inefectiva regulación de LT-CD4+ y CD8+, y la reducción de la fagocitosis. Se produce *activación de células inflamatorias, consumo del complemento, producción de citoquinas y formación de complejos inmunes en tejidos diana* que dañan glomerulos, arterias, piel y otros tejidos.

**Clasificación:**

**1. Lupus eritematoso cutáneo benigno:**

- Localizado (discoide).
- Diseminado.
- Hipertrófico.
- Paniculitis lúpica.

**2. Lupus eritematoso cutáneo subagudo:**

- Forma anular policíclica.
- Forma psoriasiforme (papuloescamosa)

**3. Lupus eritematoso generalizado:**

- Eritema facial.
- Lesiones eritematoedematosas de múltiples localizaciones.
- Lesiones ampollosas.
- Paniculitis.
- Sin lesiones cutáneas.

**4. Formas especiales:**

- Lupus inducido por fármacos.
- Lupus neonatal.
- Lupus con síndrome antifosfolipídico asociado.

**Clínica:** en el esquema de la **Figura 39.9** se observan sus características generales.



**Fig. 39.9** LES (lupus).

En adultos suele debutar con *afectación musculoesquelética, cutánea (eritema malar, fotosensibilidad), articular* y afecciones en riñón, serosas, sistema nervioso y sangre (Fig. 39.10).

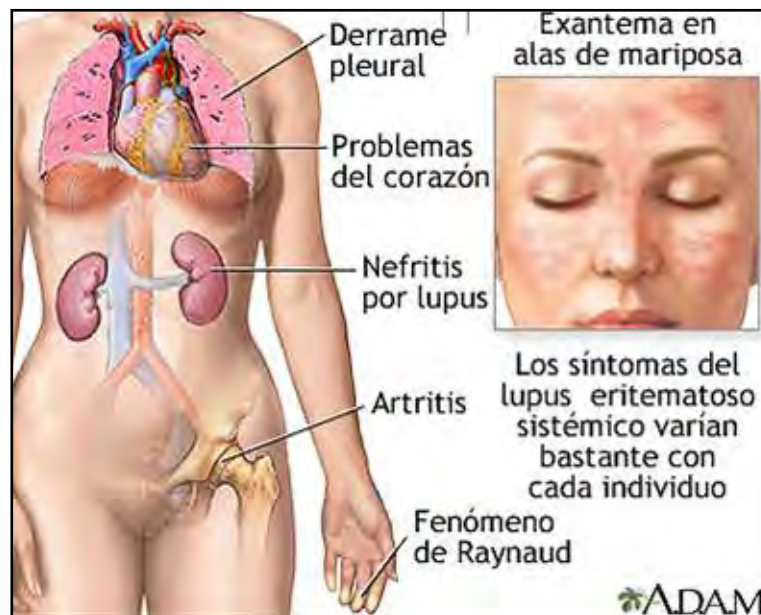


Fig. 39.10 Afecciones en LES (ADAM).

1. **Cuadro clínico inicial:** astenia, la fiebre, pérdida de peso.

2. **Afecciones cutáneas:** (85%)

a. **Lesiones cutáneas específicas:** agudas, subagudas y crónicas.

*Agudas/subagudas:* histopatología: se detecta atrofia epidérmica, hiperqueratosis, pérdida de orientación y degeneración de las células de la capa basal de la epidermis, con degeneración vacuolar, edema de la dermis y borramiento de la unión dermoepidérmica por un infiltrado inflamatorio mononuclear.

b. **Lupus cutáneo agudo: eritema malar en alas de mariposa.** Persiste desde unas horas a varias semanas y no deja lesiones residuales. El eritema malar es más frecuente en mujeres y en jóvenes (Fig. 39.11).



Fig. 39.11 Eritema malar en LES (Mayo Clinic).

**c. Lupus cutáneo subagudo:** brotes, de duración variable, en áreas fotoexpuestas: cuello, escote, espalda, brazos, antebrazos, dorso de manos y cara. Pueden adoptar dos tipos de morfología:

- *Anular o papuloescamosa:* lesiones redondeadas de borde eritematoso, a veces descamativo, con tendencia a crecer en la periferia con una zona de hipopigmentación central. Cura sin dejar cicatrices.

- *Papuloescamosa o psoriasiforme:* placas eritematodescamativas, sin aclaramiento central. El 85% de los pacientes presenta fotosensibilidad.

**d. Lupus cutáneo crónico: lupus eritematoso discoide (LED) clásico: (Fig. 39.12)**

**Etiología:** se desconoce, aunque se sabe que existe *predisposición genética*. Se describen diversos factores para el desarrollo del LED: herencia de genes susceptibles, inducción de la inmunidad, expansión del proceso autoinmune y daño inmunológico. .

**Factores genéticos:** asociados con HLA-B7, -B8, -Cw7, -DR2, -DR3 y -DQw1. Se ha propuesto que como resultado de las mutaciones somáticas, el control de los linfocitos se pierde y, después de un período latente, se manifiestan los signos clínicos de la enfermedad. Es más común en mujeres mayores.

El LED presenta una lesión crónica autoinmune con *placas o pápulas eritematosas*, redondeadas, con una superficie hiperqueratósica, en partes expuestas a las radiaciones lumínicas. Deja *cicatrices atróficas, placas de alopecia y alteración de la pigmentación*. Localización: pabellón auricular, dorso de nariz, mejillas (alas de mariposa), zona temporal y retroauricular, cuero cabelludo.

Forma diseminada: V del escote, cara externa de brazos y antebrazos.

Lesiones simétricas o asimétricas.

**Histopatología:** hiperqueratosis, atrofia de epidermis, degeneración hidrópica de la capa basal, engrosamiento de la membrana basal, edema y depósito de mucina en dermis e infiltrado de células mononucleares en la unión dermoepidérmica y dermis, con focos perivasculares y perianexiales.

Presenta anticuerpos anti-Ro + (70%) y factor reumatoide (30%).



**Fig. 39.12 Lupus eritematoso discoide (slideshare).**

**3. Manifestaciones musculoesqueléticas:** la participación articular alcanza al 90% de los pacientes y varía desde simples *artralgias* hasta una *artritis deformante*.

- *Artralgias:* simétricas, intermitentes y erráticas. Pueden acompañarse de rigidez.

- *Artritis intermitente:* migratoria. Con signos inflamatorios, que se resuelven en 12-48 horas sin dejar secuelas. Se localiza en las manos, rodillas y codos.

- *Artritis persistente:* 8-10% de los pacientes presenta poliartrosis que afecta a grandes y pequeñas articulaciones, acompañándose de rigidez matutina. A diferencia de lo que ocurre en la artritis reumatoide, no produce deformidades.

- *Artropatía de Jaccoud*: 10% de los pacientes. Es debida a la afección de cápsula, ligamentos y tendones. Son pacientes con laxitud ligamentosa.
- *Tenosinovitis y tendinitis*: suele ser bilateral y afectar a más del 10% de los pacientes.
- **Calcificaciones de partes blandas**: se ven en la cápsula articular en 8-40% de los pacientes. En ocasiones pueden verse calcificaciones paravertebrales cervicales.
- **Osteoporosis**: 12-25% en mujeres premenopáusicas. Se debe a la escasa exposición a la radiación solar, hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal, inmovilización por la artritis, corticoterapia, amenorrea por menopausia precoz.
- **Osteonecrosis aséptica**: en epífisis proximales de fémur y húmero, cóndilos femorales, huesos del carpo y del pie.
- **Mialgias**.
- **Fibromialgia y síndrome de fatiga crónica**.

#### 4. Manifestaciones cardíacas:

- **Pericarditis** (30%).
- **Miocarditis**: taquicardia, arritmias, alteraciones de la repolarización, insuficiencia cardíaca congestiva.
- **Valvulopatías**: insuficiencia mitral o aórtica.
- **Arterias coronarias**: el infarto de miocardio es 9 veces más frecuente en los pacientes lúpicos que en la población general que puede ser debido a arterioesclerosis, arteritis coronaria o trombosis.

#### 5. Manifestaciones pulmonares:

- **Pleuritis**: (50%) puede acompañarse de derrame pleural.
- **Parénquima pulmonar: neumonitis aguda, hemorragia alveolar y enfermedad intersticial difusa**: constituyen la expresión clínica de una lesión aguda en la unidad alveolocapilar mediada por *inmunocomplejos* (IC).
- **Afectación vascular pulmonar**: hipertensión pulmonar, tromboembolismo pulmonar, hipoxemia aguda reversible.

#### 6. Manifestaciones renales:

- **Nefropatía lúpica**: (47%): hipertensión arterial, síndrome nefrótico, hematuria, insuficiencia renal.
- **Glomerulonefritis lúpica** (§. 39.13)

**a. Tipo I corresponde al riñón normal o cambios mínimos.**

**b. Glomerulonefritis mesangial o tipo II.** (10-20%) Cursa con mínima microhematuria y/o proteinuria transitoria, pero puede ser asintomática. Existen depósitos de Ig en el mesangio, sin lesiones en los capilares glomerulares.

**c. Glomerulonefritis proliferativa focal o tipo III:** (15-30%) Cursa con *proteinuria, microhematuria, síndrome nefrótico*. Existe depósito de Ig en el mesangio y a lo largo de los capilares, pudiendo presentar lesiones necrotizantes y esclerosas.

**d. Glomerulonefritis proliferativa difusa o tipo IV:** (+ 30%). Es la más grave y la más frecuente. Tiende a provocar lesiones que evolucionan a la *esclerosis*. En el 50% de los casos se manifiesta por *síndrome nefrótico* y a menudo cursa con *hipertensión arterial* (HTA) e *insuficiencia renal*. **Histopatología:** hiper celularidad en más del 50% de los glomérulos, zonas de necrosis con restos nucleares y engrosamiento de la pared capilar con apariencia rígida en “asa de alambre”.

**e. Glomerulonefritis membranosa o tipo V:** (10-25%) La mitad corresponde a formas membranosas puras y la otra mitad presenta rasgos proliferativos. La manifestación más frecuente es la *proteinuria*, que en el 50% de los casos alcanza *rango nefrótico*.

**Histopatología:** engrosamiento difuso y generalizado de las paredes capilares periféricas del glomérulo, con un engrosamiento de la membrana basal con depósitos subepiteliales e intramembranosos.

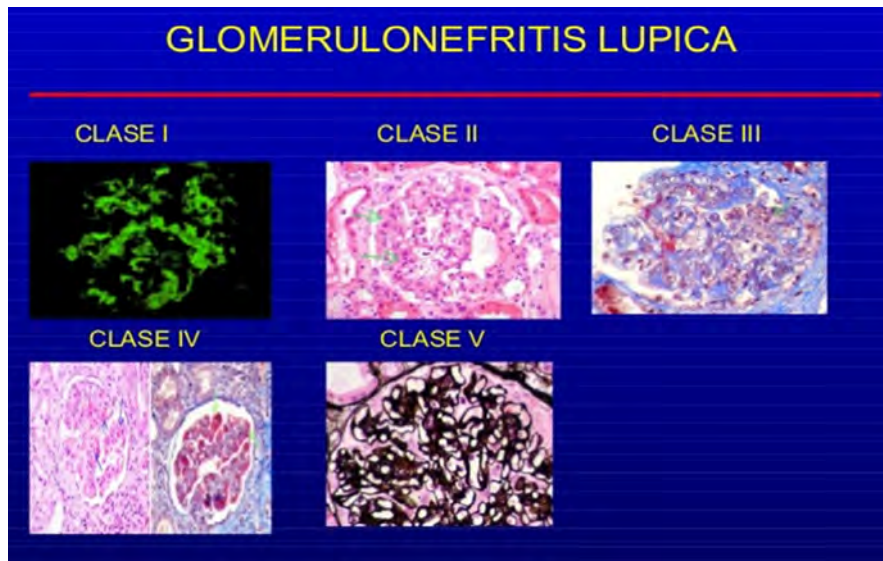


Fig. 39.13 Tipos de glomerulonefritis lúpica (slideshare).

- **Nefritis lúpica tubulointersticial:** es muy infrecuente. Puede presentarse como secundaria al tratamiento prolongado con antiinflamatorios no esteroideos.

- **Microangiopatía trombótica renal:** (3%) es una lesión renal muy trascendente porque puede terminar en insuficiencia renal terminal. Produce HTA temprana, síndrome nefrótico e insuficiencia renal progresiva.

- **Insuficiencia renal terminal, diálisis y trasplante:** (23%) presenta: a) HTA; b) forma histológica proliferativa difusa; c) microangiopatía trombótica renal; d) creatinina plasmática superior a 1,4 mg/dl; e) índice de cronicidad elevado.

#### 7. Manifestaciones neuropsiquiátricas: (50-60%)

- **Síndromes neurológicos focales del sistema nervioso central:** cefalea y migraña (10-40%); convulsiones (15-20%); accidentes cerebrovasculares (5-15%).

- **Trastornos psiquiátricos, déficits cognitivos y estados confusionales agudos.**

- **Síndromes neurológicos del sistema nervioso periférico:** polineuropatía sensitiva o mixta es la manifestación más frecuente (10%).

#### 8. Alteraciones hematológicas: anemia hemolítica, leucopenia, linfocitopenia, trombopenia.

9. **Alteraciones oculares:** queratoconjuntivitis seca, queratitis punctata, conjuntivitis, epiescleritis, escleritis, afectación del fondo del ojo con exudados algodonosos, alteraciones retinianas secundarias a retinopatía hipertensiva, alteraciones oclusivas en vasos retinianos, neuritis óptica retrobulbar o neuritis óptico-isquémicas.

10. **Alteraciones vasculares: vasculitis** (36%) que incluye: a) *vasculitis leucocitoclástica cutánea*; b) *vasculitis necrotizante sistémica* tipo poliarteritis nudosa, con mononeuritis múltiple, y c) *vasculitis microvascular* responsable de daño renal y de hemorragia pulmonar.

- **Trombosis:** arteriales como venosas en los vasos periféricos y/o en órganos.

- **Fenómeno de Raynaud:** se observa en un tercio de los casos. Los pacientes que desarrollan hipertensión pulmonar primaria y muchos de los que sufren osteonecrosis presentan fenómeno de Raynaud.

11. **Alteraciones gastrointestinales y hepáticas:** úlceras en mucosa oral, nasal y laríngea; vasculitis intestinal; peritonitis estéril; pancreatitis por fármacos; hepatitis por fármacos, virus, alteraciones vasculares, lúpicas o autoinmunes.

- **Lupus inducido por fármacos:** síndrome que asocia la positividad a anticuerpos antinucleares con síntomas propios del LES y su aparición se relaciona con la ingesta o tratamiento con ciertos fármacos y desaparece al retirar dicha medicación. Respeto al riñón y al cerebro. Los síntomas que presenta suelen ser musculoesqueléticos (80%), (artralgias, mialgias, artritis); serositis (50%), fiebre y pérdida de peso.

**Tratamiento (39.14):**

- Corticoides.
- Biológicos: belimumab, rituximab, tocilizumab.
- Inmunosupresores: metotrexato, micofenolato, azatioprina, ciclofosfamida.
- Antiinflamatorios.
- Antimaláricos.



Fig. 39.14 Tratamiento del LES (Tu lupus es mi lupus.com).

**4. Esclerodermia (ES):** enfermedad multisistémica, caracterizada por una *frosis cutánea extensa*, *alteraciones vasculares* y *autoanticuerpos* contra varios antígenos celulares. Predomina en mujeres, de 3 a 5 veces más que en varones. La edad media de comienzo es 40 años.

**Etiología:** existen tres elementos básicos que intervienen en el mecanismo patogénico: *alteraciones inmunes*, *genéticas* y *ambientales*.

**- Respuesta inmune: (§. 39.15)**

Hay formación de *anticuerpos* y la *expansión de LT* específicos (linfoquinas) inductores de la *lesión endotelial* que termina en la *frosis*. Se produce la activación de diferentes tipos celulares (plaquetas, mastocitos, linfocitos, monocitos y la propia célula endotelial), con la consiguiente síntesis de diferentes factores: **TNF-a**, **IFN-g**, **TGF-b**, **IL-1**, **IL-2**, **PDGF** que motivan la presencia de *alteración vascular* y *frosis intersticial*.

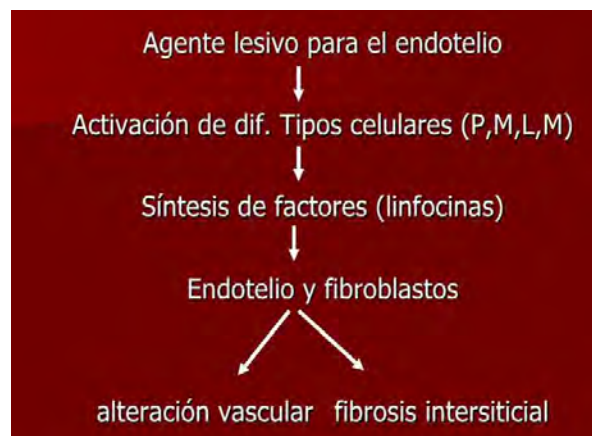


Fig. 39.15 Respuesta inmune en la esclerodermia (slideshare).

- **Factores genéticos: HLA** (DRB1\*1104, DQB1\*0301 o DQB1\*0501, entre otros) confieren predisposición para el desarrollo de la esclerosis sistémica.

- **Factores ambientales:** contacto con diversas sustancias: cloruro de polivinilo, sílice, disolventes orgánicos, silicona, bleomicina, pentazocina o ingestión de aceite tóxico.

Subtipos:

- *Localizada:* manos, cara, pies, cuello o zonas distales a los codos y rodillas.

- *Sistémica:* antebrazos, piernas, tronco.

- Inducida por químicos o fármacos.

### **Clínica**

**a. Afectación cutánea:** (fig. 39.16-39.18)



Fig. 39.16 Afectación cutánea en la esclerodermia (slideshare).

*a. Fase inicial:* afecta los dedos de las manos con morfología de una salchicha.

*b. Fase indurativa:* aparece la piel engrosada y tirante, dedos esclerosados (esclerodactilia, *acroesclerosis*), rostro carente de expresividad, con la abertura bucal limitada (*microstomía*) y la aparición de abundantes surcos peribucales.

*c. Fase de atrofi:* adelgazamiento cutáneo.



Fig. 39.17 Manos en la esclerodermia (Coenfeba).



Fig. 39.18 Clínica en la esclerodermia sistémica (Binipatia).

Clínica (Fig. 39.19): CREST:



Fig. 39.19 Clínica de la esclerodermia (ADAM).

- Calcinosis: depósitos de calcio en piel.
- Raynaud: espasmo vascular en respuesta al frío o al estrés.
- Esófago: disfunción con reflujo ácido y menor motilidad esofágica.
- S: Esclerodactilia: esclerosis en los dedos de las manos.
- Telangiectasias: dilatación de capilares que se ven como marcas rojas cutáneas.

**b. Afección articular:**

Se presenta *rigidez y dolor articular*, así como *poliartritis*. Hay marcada limitación de la movilidad articular, sobre todo en los dedos de las manos, al aparecer contracturas en *flexión*. La artropatía no es erosiva.



Algunos enfermos presentan *calcinosis subcutánea*, en zonas periarticulares de las manos y olecraneanas. Es característica la resorción ósea de las falanges distales. La asociación a miopatía inflamatoria configura el cuadro clínico de la *escleromiositis*.

**c. Afección visceral:**

- **Gastrointestinal:** presenta una *disfunción esofágica*, pero cualquier región del tubo digestivo puede estar afectada. Hay disfagia, pirosis, dolor retroesternal, plenitud epigástrica posprandial y divertículos de colon.

- **Pulmonar:** fibrosis pulmonar bibasilar

**Diagnóstico**

- *Clínica.*

- *Exámenes complementarios:*

- VSG acelerada.

- Anemia multifactorial.

- FR positivo (25%).

- Hipergammaglobulinemia.

- Anticuerpos: ANA, anti-Scl 70, **anti-centrómero, anti-nucleolares.**

- **Histopatología (fig. 39.20)**

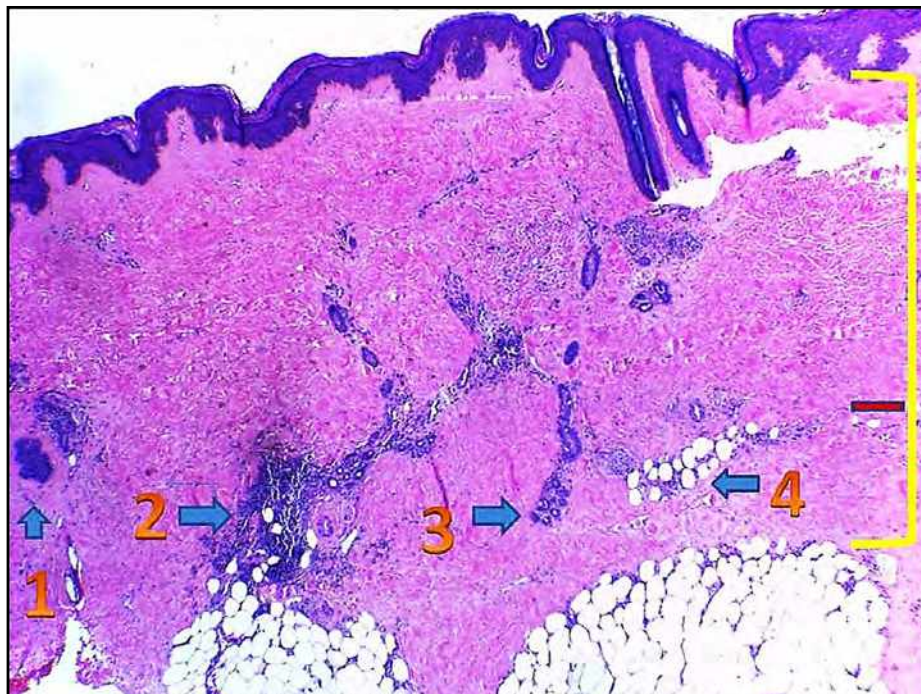
1. Atrofia de folículo piloso.

2. Infiltrado linfocitario, con presencia de algunas células plasmáticas alrededor de las glándulas ecrinas, donde aún quedan algunos adipocitos.

3. Glándulas ecrinas y total reemplazo del tejido adiposo por colágeno.

4. Tejido adiposo subcutáneo rodeado por haces de colágeno.

La línea roja marca el espesor dérmico normal y la línea amarilla la expansión del colágeno, con haces engrosados, eosinofílicos.



**Fig. 39.20 Histopatología de la esclerodermia sistémica (sclero).**

Tratamiento (fig. 39.21-39.22)

- *Sintomático:* no existe una terapia eficaz.

- **Síndrome de Raynaud:** bloqueadores del calcio: nifedipina, losartán, sildenafil

- *Disfagia esofágica*: evitar comidas nocturnas; permanecer en posición vertical durante al menos 2 horas después de comer y tratar con procinéticos (metoclopramida, cisaprida, domperidona, eritromicina), inhibidores de la bomba de protones e inhibidores de H<sub>2</sub>.

- *Crisis hipertensivas* asociadas con la crisis renal de la esclerosis sistémica: captopril.

## ESCLERODERMIA TRATAMIENTO

---

### Manifestaciones esófago – gástricas

- Procinéticos
  - Metoclopramida
  - Cisaprida
  - Domperidona
  - Eritromicina
- Inhibidores de la bomba de protones
- Inhibidores H<sub>2</sub>

Fig. 39.21 Tratamiento de la esclerodermia sistémica (slideshare).

## ESCLERODERMIA TRATAMIENTO

---

### FENÓMENO DE RAYNAUD

- Ketanserina
- Vasodilatadores
  - Calcioantagonistas
- Análogos de prostaglandinas



Fig. 39.22 Tratamiento del síndrome de Raynaud (slideshare).

#### 5. Fascitis

**Fascitis eosinofílica:** *síndrome esclerodermiforme* raro caracterizado por:

a) *Induración cutánea* (inflamación-esclerosis de la dermis y fascia profunda), que suele respetar la cara y las partes acras.

b) *Eosinofia* en sangre periférica.

c) Aumento de la eritrosedimentación.

d) Hipergammaglobulinemia.

La enfermedad es más frecuente en hombres de mediana edad.

**Etiología:** se desconoce.

**Clínica:**

- *Lesiones cutáneas:* presenta *dolor, edema e inflamación* de la piel y tejidos subcutáneos, seguidos de induración, con un aspecto característico de *piel de naranja* y *signo del surco*, más evidente en las superficies anteriores de las extremidades. En ocasiones, puede afectar el rostro y el tronco (**fig. 39.23**).

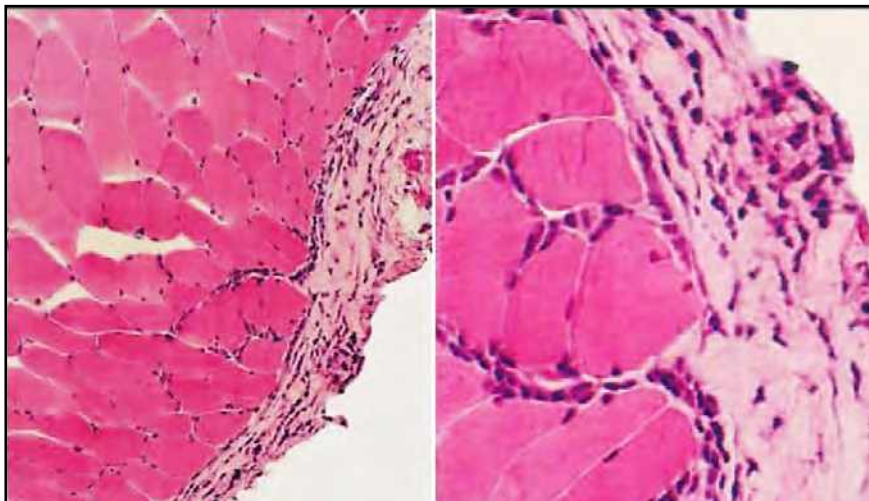


**Fig. 39.23** Lesiones cutáneas de la fascitis eosinofílica (Elsevier).

- *Lesiones osteoarticulares:* *artritis, miositis, síndrome del túnel carpiano*. Son frecuentes las contracturas o retracciones, debidas a induración, y engrosamiento de la fascia, que puede afectar también los tendones, las membranas sinoviales y los músculos. La fascitis eosinofílica no afecta los dedos de las manos ni de los pies.

- *Alteraciones hematológicas:* *eritro aumentada, eosinofia, anemia y trombocitopenia*.

**Diagnóstico:** biopsia: *infiltrados eosinófilos en fascias*. No queda claro el papel de los eosinófilos que parece que podrían actuar como mediadores de la fascitis. La capacidad de los eosinófilos para producir factor transformador del crecimiento- $\beta$  sugiere un papel potencial de estas células en la generación de *fibrosis*. (**fig. 39.24**)



**Fig. 39.24** Biopsia de la fascitis eosinofílica (D. Grados Cànovas).

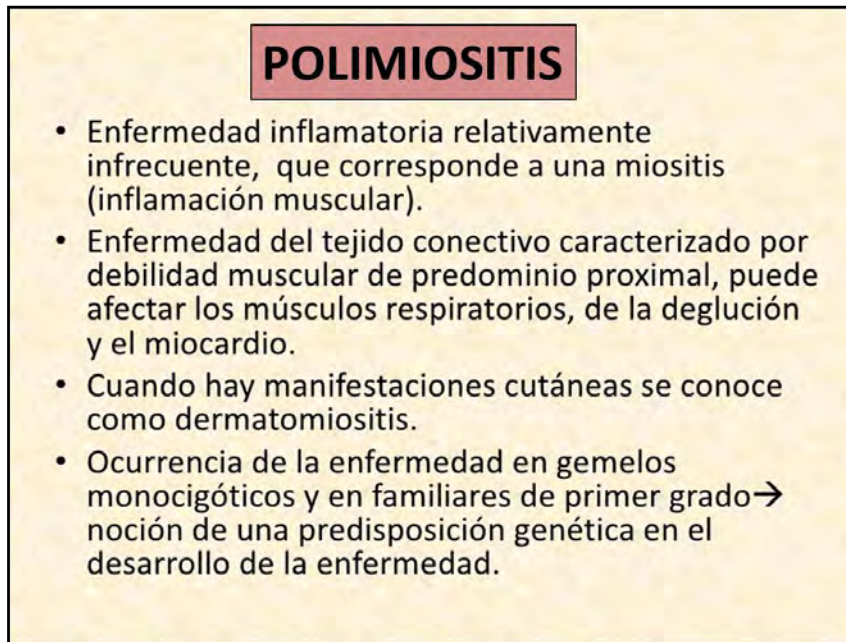
**Tratamiento:** prednisona por vía oral.

**6. Polimiositis (PM):** enfermedad de origen inmunitario que muestra *infiltración linfocitaria* en la *musculatura esquelética*.

Un tercio de los casos se asocia con otras enfermedades del tejido conectivo, como: AR, LES, enfermedad mixta del tejido conectivo y esclerodermia sistémica.

Presenta debilidad muscular proximal y puede afectar miocardio, músculos de la deglución y respiratorios.

Cuando hay manifestaciones cutáneas constituye una *dermatomiositis* (fig. 39.25).

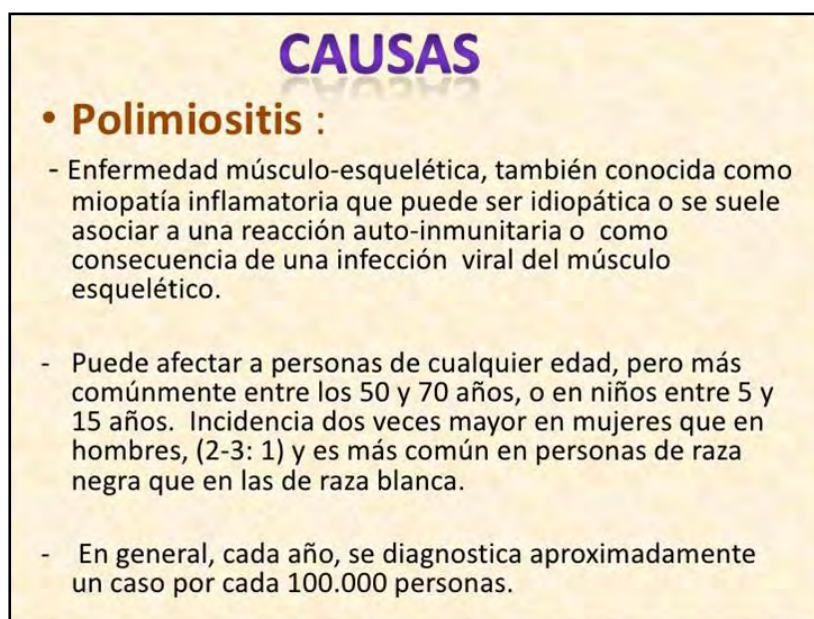


**POLIMIOSITIS**

- Enfermedad inflamatoria relativamente infrecuente, que corresponde a una miositis (inflamación muscular).
- Enfermedad del tejido conectivo caracterizado por debilidad muscular de predominio proximal, puede afectar los músculos respiratorios, de la deglución y el miocardio.
- Cuando hay manifestaciones cutáneas se conoce como dermatomiositis.
- Ocurrencia de la enfermedad en gemelos monocigóticos y en familiares de primer grado → noción de una predisposición genética en el desarrollo de la enfermedad.

Fig. 39.25 Polimiositis (slideshare).

**Etiopatogenia:** idiopática, autoinmunidad, virosis, predisposición genética (figs. 39.26-27).



**CAUSAS**

- **Polimiositis :**
  - Enfermedad músculo-esquelética, también conocida como miopatía inflamatoria que puede ser idiopática o se suele asociar a una reacción auto-inmunitaria o como consecuencia de una infección viral del músculo esquelético.
  - Puede afectar a personas de cualquier edad, pero más comúnmente entre los 50 y 70 años, o en niños entre 5 y 15 años. Incidencia dos veces mayor en mujeres que en hombres, (2-3: 1) y es más común en personas de raza negra que en las de raza blanca.
  - En general, cada año, se diagnostica aproximadamente un caso por cada 100.000 personas.

Fig. 39.26 Etiología (slideshare).

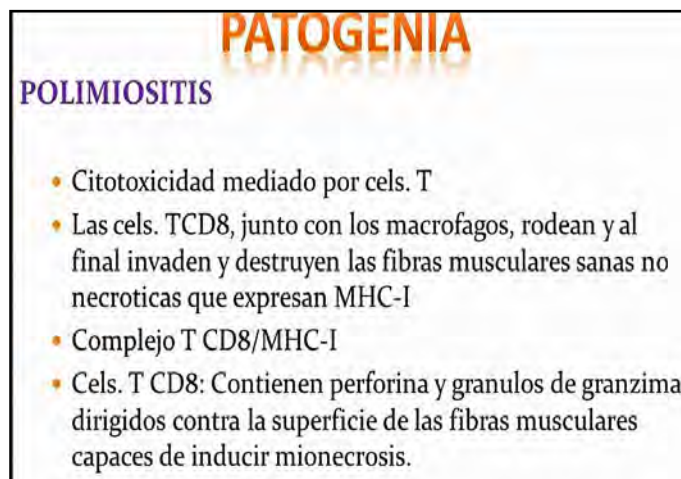


Fig. 39.27 Patogenia (slideshare).

**Clínica:** debilidad muscular esquelética a predominio proximal.

Afecta otros músculos: respiratorios, deglutorios y miocardio (Fig. 39.28).

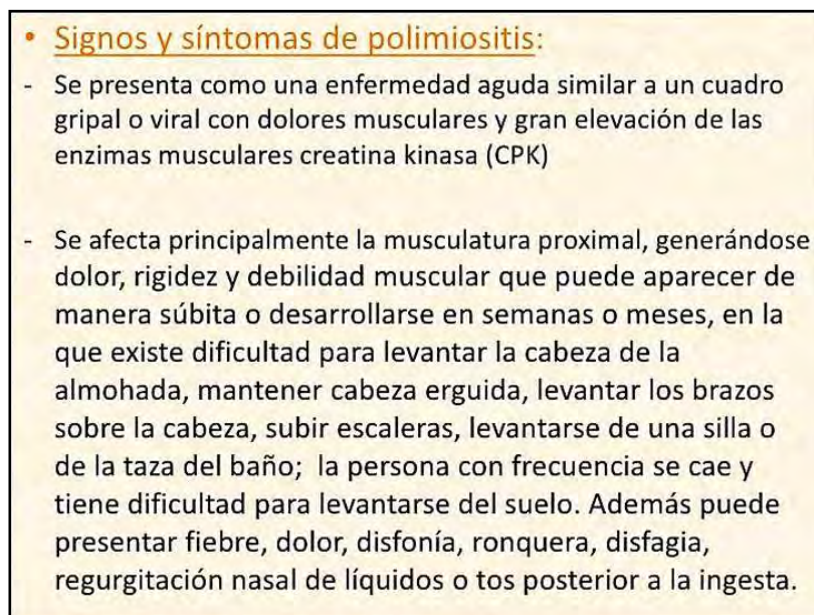


Fig. 39.28 Clínica (slideshare).

**Diagnóstico:**

**1. Clínico:** debilidad muscular simétrica proximal.

**2. Laboratorio:** aumento de enzimas musculares: creatínquinasa, aldolasa, alanina transaminasa, lactato deshidrogenasa.

**3. Electromiografía:** unidades polifásicas, fibrilación y puntas breves.

**4. Biopsia muscular:**

a. *Dermatomyositis:* necrosis en los haces musculares, infiltrado perifascicular (LT-CD4 y LB) y microinfartos.

b. *Polimiositis:* necrosis de fibra única, infiltrado perifascicular (LT-CD8, plasmocitos y células dendríticas) (Fig. 39.29).

c. *Miositis por cuerpos de inclusión:* necrosis, infiltrado (LT-CD8). Inducción de HLA I en fibras musculares.

d. *Miopatías necróticas mediadas por proceso inmune: necrosis extensa, fibras únicas, infiltrado (macrófagos).*



Fig. 39.29 Biopsia de polimiositis (slideshare).

Las miopatías inflamatorias comparten características clínicas comunes, como: *debilidad muscular* (casi siempre simétrica y proximal), *elevación de la concentración de la creatinquinasa, aldolasa y mioglobina*. Por lo general, se diferencian polimiositis y dermatomiositis por su componente dérmico (rash). Además, polimiositis y miositis de cuerpos de inclusión se diferencian de otras miopatías inflamatorias porque en la inmunohistoquímica carecen del complejo **HLA tipo 1/CD8**.

**Complicaciones (Fig. 39.30):**

**Polimiositis:** depósitos cálcicos musculares, neoplasias, cardiopatía, enfermedad pulmonar.

**Dermatomiositis:** insuficiencia renal, neoplasia, artralgias, enfermedad pulmonar.

<b>COMPLICACIONES</b>	
<p style="background-color: #d9534f; color: white; padding: 2px; margin: 0;"><b>POLIMIOSITIS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Depósitos de calcio en los músculos afectados, especialmente en niños con la enfermedad.</li> <li>- Cáncer.</li> <li>- Cardiopatía (inflam. Corazón)</li> <li>- Enfermedad pulmonar (neumonía – fibrosis pulmonar)</li> </ul>	<p style="background-color: #d9534f; color: white; padding: 2px; margin: 0;"><b>DERMATOMIOSITIS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Insuficiencia renal aguda</li> <li>- Cáncer</li> <li>- Cardiopatía (Inflam. Corazón)</li> <li>- Dolor articular</li> <li>- Enfermedad pulmonar</li> </ul> <div style="text-align: center; margin-top: 10px;">  </div>

Fig. 39.30 Complicaciones de polimiositis y dermatomiositis (slideshare).

**Tratamiento:** corticoides, inmunosupresores, gammaglobulina (Fig. 39.31).

**Tratamiento :**

- **Tratamiento principal:**
  - **Corticosteroides** durante aprox. 4-6 semanas.
  - Si el paciente recupera la fuerza muscular; el medicamento se suspende de forma progresiva y no de forma brusca.
- Cuando el paciente no mejora dentro de 3 a 6 meses de terapia esteroideal, se indican **inmunosupresores** como el Metotrexato o Azatioprina.
- Se ha ensayado la **gammaglobulina** intravenosa, con resultados mixtos por lo que aún está en estudio.




Fig. 39.31 Tratamiento de la polimiositis (slideshare).

Otras miopatías: cuadro 39.1:

Cuadro 39.1 Otras miopatías

Miopatía	Edad	Rash	Debilidad	Creatín-quinasa
<b>Dermatomiositis</b>	Infancia-adulto	Sí	Proximal	Elevada (> 50 veces)
<b>Polimiositis</b>	Adulto	No	Proximal	Elevada (> 50 veces)
<b>Miositis por cuerpos inclusión</b>	Más de 50 años	No	Flexores dedos Extensores rodillas	Menos elevada (> 10 veces)
<b>Miopatía necrotizante</b>	Adulto y anciano	No	Proximal	Menos elevada (> 10 veces)

7. Vasculitis necrotizante y otras formas de vasculopatías (Fig. 39.32):

- **Tipos de vasculitis:** grupo heterogéneo de entidades de etiologías y manifestaciones diversas, que se caracterizan por la *inflamación de los vasos sanguíneos* con isquemia y necrosis.

- **Sintomatología general:** fiebre, astenia, afectación del estado general.

- **Manifestaciones cutáneas:** edema, púrpura, equimosis y úlceras, siendo la manifestación más frecuente el desarrollo de púrpura palpable en extremidades inferiores.

**Etiología:** infección, mecanismos inmunes y vasculitis de causa desconocida.



Universidad de La Frontera

## VASCULITIS: Clasificación

1. Vasculitis necrotizantes sistémicas del grupo PAN.
  - Poliarteritis nodosa (PAN) clásica.
  - Angeitis y granulomatosis alérgica (variante Churg-Strauss).
  - Vasculitis necrotizante sistémica.
2. Angeitis por hipersensibilidad.
  - Enfermedad del suero y enfermedad del suero-similes.
  - Purpura de Schönlein-Henoch.
  - Vasculitis relacionadas a enfermedades del tejido conectivo.
  - Crioglobulinemia mixta esencial con vasculitis.
  - Vasculitis asociada a neoplasia.
3. Granulomatosis de Wegener.
4. Arteritis temporal.
5. Arteritis de Takayasu.
6. Enfermedad de Kawasaki.
7. Tromboangeitis obliterante (Enfermedad de Buerger).
8. Otras.

Fig. 39.32 Vasculitis: clasificación (Universidad de La Frontera).

- **Tipo I vasculitis alérgica o anafiláctica:** se asocia a *estados atópicos y urticaria*. Se caracteriza por la presencia de niveles séricos y tisulares de **IgE** elevados. Presenta una *infiltración angiocéntrica eosinófila*.

- **Tipo II citolítica:**

a. *Vasculitis mediadas por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA):* **Granulomatosis de Wegener, poliangeitis microscópica y síndrome de Churg-Strauss**. Los ANCA son *capaces de activar los neutrófilos y las células endoteliales*, así como inducir la apoptosis acelerada de los neutrófilos.

b. *Anticuerpos anti-células endoteliales (AECA):* pueden causar vasculitis por *daño directo o por activación del complemento*, están involucrados en la **enfermedad de Behçet** (vasos de pequeño calibre) y en la **enfermedad de Takayasu** (vasos de gran calibre).

- **Tipo III** mediada por **inmunocomplejos**: el depósito de *inmunocomplejos* da lugar a la *activación del complemento* (C3 y C5), que producen quimiotaxis de neutrófilos y liberación de enzimas proteolíticas que dañan la pared vascular. Es el grupo más amplio de vasculitis entre las que encontramos: **vasculitis leucocitoclástica cutánea, síndrome de Schonlein-Henoch y poliarteritis nudosa**.

- **Tipo IV mediada por LT:** en este grupo se incluyen **vasculitis granulomatosas** que se caracterizan por la presencia de *granulomas* en la pared vascular inducidos por **LT (T<sub>h</sub>1)**, que secretan *interferon-γ* y provocan la acumulación de macrófagos que fagocitarían las *fibras elásticas*. En este grupo de vasculitis se encuentra la **arteritis de la temporal**.

- **Manifestaciones cutáneas de las vasculitis:** púrpura palpable, nódulos, petequias, equimosis, máculas eritematosas, urticaria, livedo reticularis, necrosis, úlceras, vesículas, pústulas, ampollas, lesiones tipo pioderma gangrenoso y eritema nudoso.

**Púrpura:** brotes sucesivos, con máculas rojizas, que evolucionan hacia placas y pápulas (diámetro: desde unos milímetros hasta varios centímetros).

**Urticaria:** dura más de 24 horas y evoluciona hacia lesiones purpúricas.

**Nódulos:** suelen ser calientes, tumefactos, rojos y pueden estar rodeados por lesiones de livedo reticulares.



### A. Vasculitis por hipersensibilidad, leucocitoclástica cutánea o necrotizante:

Presenta inflamación de capilares, vénulas y arteriolas cutáneas, mediada por *inmunocomplejos* y cambios histopatológicos: edema endotelial, infiltración por polimorfonucleares, cariorrexis, hemorragia y trombosis.

**Etiología:** variada.

La mitad se produce por el *depósito de inmunocomplejos* que activan el sistema de complemento (C3 y C5), con quimiotaxis de PMN que liberan enzimas lisosomales.

- a. Inmunocomplejos: idiopática (50%).
- b. Infecciones virales y bacterianas (20%).
- c. Medicaciones (22%).
- d. Otras conectivopatías.
- e. Antígenos tumorales (5%).

#### Clínica (fig. 39.33-39.34)

- Manifestaciones cutáneas: *púrpura* (95%); *urticaria*, *eritema multiforme*, *livedo reticularis* y *úlceras*. Las lesiones cutáneas suelen tener una distribución simétrica afectando a áreas acras y de declive.
- Artritis, artralgias, dolor abdominal cólico, hemorragia gastrointestinal, nefritis.

<b>DEFINICIÓN</b>
Vasculitis necrotizante caracterizada por púrpura palpable y depósito de IgA en la pared de los vasos
Se caracteriza por una púrpura palpable, artritis, artralgias, dolor cólico abdominal, hemorragia gastrointestinal y nefritis
<b>EPIDEMIOLOGÍA</b>
Infancia(3 a 10 años) Varones /1.5 – 1) Incidencia 10-20/100 000 No existe un claro predominio racial Tras infecciones de las vías respiratorias.

Fig. 39.33 Vasculitis necrotizante (slideshare).



Fig. 39.34 Vasculitis necrotizante (Uv).

**Histopatología (Fig. 39.35):** las lesiones de púrpura palpable muestran *vasculitis leucocitoclástica* que consiste en la presencia de inflamación centrada en un vaso con edema endotelial, necrosis fibrinoide capilar e infiltrado inflamatorio de predominio PMN, con cariorrexis, hemorragia y trombosis. La inmunofluorescencia demuestra la presencia de inmunoglobulinas, complemento y fibrinógeno en los vasos dérmicos.

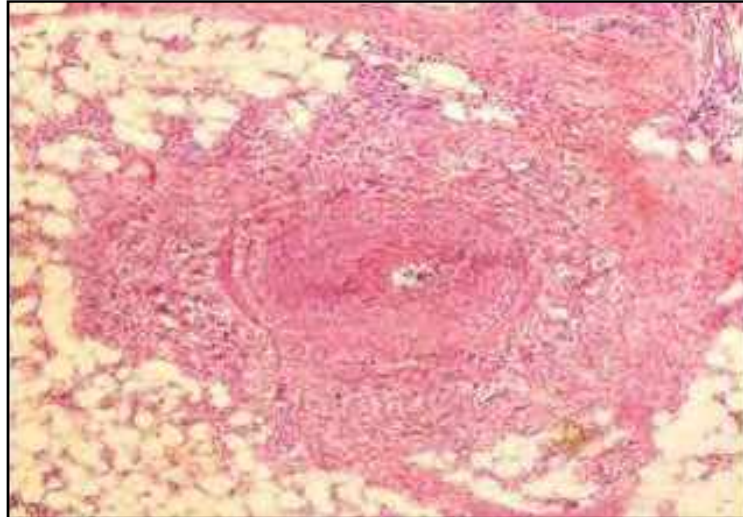


Fig. 39.35 Vasculitis necrotizante (Uv).

#### Tratamiento

- De soporte: reposo, protección frente a traumatismos y frío.
- Antiinflamatorios: corticoides, antiinflamatorios no esteroideos: Indometacina.
- Antiagregantes plaquetarios: aspirina, dipyridamol.
- Sistémicos: corticoides e inmunosupresores.

**B. Poliarteritis nudosa (PAN):** es una vasculitis sistémica primaria en la que existe una *vasculitis necrotizante de arterias de pequeño y mediano calibre, con marcada afectación visceral*. Es segmentaria y tiene predilección por las zonas de bifurcación vascular. Se presenta en varones de mediana edad.

**Etiología:** desconocida. Hay respuesta inmune alterada: *inmunocomplejos*.

#### Clínica:

- *Manifestaciones sistémicas:* fiebre, mal estado general y pérdida de peso.
- *Afectación renal:* (70%) arteritis y/o glomerulonefritis.
- *Lesiones nerviosas:* (60%) mononeuritis múltiple, polineuropatía, SNC.
- *Alteraciones cutáneas:* (50%) nódulos, úlceras, livedo reticularis, púrpura, isquemia digital (Fig. 39.36-39.37).


**Síntomas Locales**

NEUROLÓGICOS(80%)

- Mononeuritis Múltiple: 74%.
- Polineuropatía: 71%
- Sistema Nervioso central: 5%

CUTÁNEAS(50%)

- Nódulos: 17%
- Livedo reticularis: 22%
- Púrpura: 17%
- Isquemia digital
- Úlceras distales

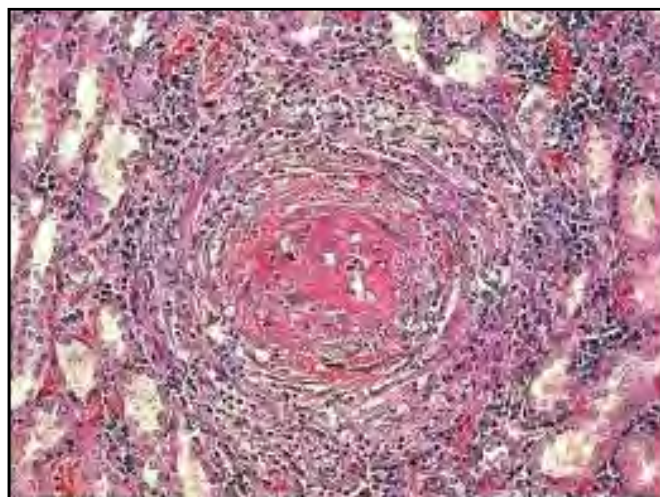


**Fig. 39.36 Poliarteritis nudosa (Slideshare).**



**Fig. 39.37 Lesiones cutáneas de la poliarteritis nudosa (Sanar.org).**

**Histopatología:** inflamación transmural pleomórfica con PMN, necrosis fibrinoide, hemorragia y formación de aneurismas (**fig. 3.38**).



**Fig. 39.38 Histopatología de la poliarteritis nudosa (EcuRed).**

**Tratamiento:** corticosteroides (prednisona) e inmunosupresores (ciclofosfamida).

**C. Granulomatosis alérgica:** *vasculitis sistémica primaria* rara que se observa en pacientes con **asma**. Afecta vasos de tamaños variables con formación de *granulomas intra y extravasculares e infiltrados de eosinófilos*. Pacientes con asma, atopia y eosinofilia periférica. Edad: 30-50 años. Presenta proliferación de linfocitos CD4+ (T<sub>H</sub>2) estimulada por diversos alérgenos. Los LT producen *interleuquinas* con acumulación de mastocitos, basófilos y especialmente eosinófilos que producen el daño tisular.

- Fase alérgica: asma, **fibre** del heno (rinitis alérgica), sinusitis alérgica.
- Fase eosinofílica: con aumento de los eosinófilos: **fibre**, pérdida de peso, artralgias, asma, fatiga, hemorragia digestiva.
- Fase vasculítica: *vasculitis sistémica granulomatosa*: dolor abdominal, hormigueo en manos y pies (neuritis), artralgias, disnea, pericarditis, miocarditis, insuficiencia cardíaca, hematuria (glomerulonefritis), úlceras cutáneas (**fig. 39.39**).



**Fig. 39.39** Poliangeítis granulomatosa eosinofílica: fases (Elsevier, slideshare).

#### **Clínica (fig. 39.40)**

- *Sintomatología sistémica*: **fibre**, mal estado general y pérdida de peso.
- *Asma-atopía*: bronquitis asmática, rinitis, conjuntivitis alérgica, dermatitis. Cuando se agrava hay **infiltrados pulmonares**.
- *Vasculitis*: 50% fallece por afectación cardíaca. El 70% de los pacientes desarrollan lesiones cutáneas: nódulos cutáneos y subcutáneos, denominados granulomas extravasculares de Churg-Strauss; púrpura palpable y livedo reticularis.
- *Manifestaciones neurológicas*: *neuritis*.



**Fig. 39.40** Poliangeítis granulomatosa eosinofílica: clínica (Slideshare).

**Histopatología:** *vasculitis necrotizante sistémica* que afecta vasos de pequeño y mediano calibre, infiltración tisular de eosinófilos (vascular y extravascular) y granulomas peri o extravasculares (**fig. 39.41**).

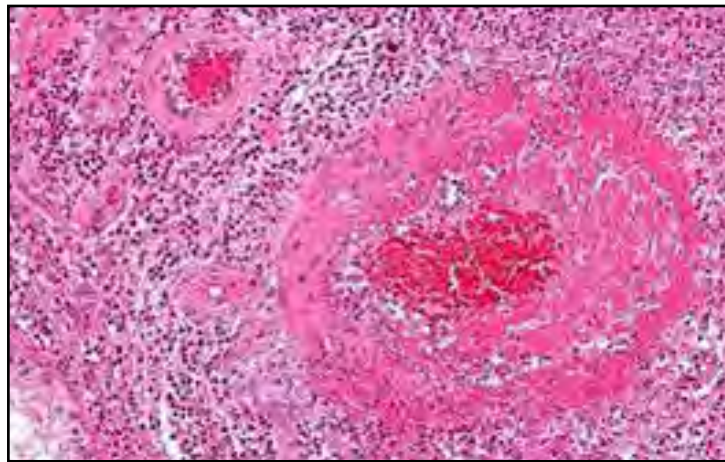


Fig. 39.41 Poliangeítis granulomatosa eosinofílica: clínica (Slideshare).

**Tratamiento:** prednisona oral, ciclofosfamida oral, azatioprina oral.

#### 8. Angeítis por hipersensibilidad:

**A. Enfermedad del suero:** conjunto de síntomas sistémicos reversibles provocado por la *formación de inmunocomplejos formados a partir de antígenos extraños*.

Etiología:

1. *Proteína de otras especies:* antitoxina equina de la difteria, antitetánica, antibotulínica y antirrábica, suero equino neutralizante del veneno de la víbora, inmunoglobulina del conejo contra timocitos humanos, anticuerpos de quimeras monoclonales (p. ej. rituximab, infliximab), estreptoquinasa.

2. *Fármacos:* con mayor frecuencia antibióticos  $\beta$ -lactámicos (p. ej. penicilina, amoxicilina, cefaclor), sulfonamidas (p. ej. cotrimoxazol) y otros (**fig. 39.42**).



Fig. 39.42 Enfermedad del suero (slideshare).

**Clínica:** la enfermedad se inicia 7-14 días tras la administración del agente desencadenante. Los síntomas se mantienen 1-2 semanas y después remiten.

**Síntomas:**

1. *Fiebre y cambios cutáneos:* (95%) se presenta un *exantema maculopapular, papular, urticarial* o similar al sarampión, frecuentemente pruriginoso y simétrico (**Fig. 39.43**).



**Fig. 39.43 Lesiones cutáneas en la enfermedad del suero** (empendium.com).

2. Artralgias, mialgias, adenopatías, edema labial y palpebral, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefalea y alteraciones de la vista, neuropatía periférica, neuritis, meningoencefalitis y encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, miopericarditis, disnea.

**Evolución:** la gran mayoría presenta una evolución autolimitada, recuperándose antes de la cuarta semana. Un 7%-40% puede evolucionar con recurrencias, siendo éstas cada vez menos intensas y menos del 5% pasa a la cronicidad.

**Tratamiento**

1. Analgésicos.
2. Antihistamínicos.
3. Corticoides.

**B. Púrpura de Schönlein- Henoch (PSH):** *vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos* debida al depósito de IgA en la pared vascular de piel, riñón o intestino. La sangre se puede escapar de los vasos sanguíneos cutáneos, produciendo una erupción de color violáceo que se llama **púrpura**. Muy frecuente en los niños.

**Etiología:** se ha asociado a microorganismos, drogas y agentes ambientales.

**Clínica:**

1. **Manifestaciones cutáneas:** *púrpura palpable eritematoso violácea con apariencia de hematomas* (80-100%). Simétrica, miembros inferiores/superiores (**Fig. 39.44-39.45**).



**Fig. 39.44 Lesiones cutáneas en la púrpura de Schönlein- Henoch** (slideshare).



Fig. 39.45 Lesiones cutáneas en la púrpura de Schönlein- Henoch (Elsevier).

2. **Alteraciones articulares.** Artritis, artralgiás principalmente en rodillas y tobillos.
3. **Síntomas gastrointestinales.** Dolor abdominal, náuseas, vómitos, sangre en heces.
4. **SNC.** Irritabilidad, parálisis facial y sordera transitorias.
5. **Compromiso renal.** Hematuria, proteinuria transitorias (**cuadro 39.2**).

Cuadro 39.2. Manifestaciones clínicas en PSH	
Cutáneas	Púrpura eritematosa
Articulares	Artralgiás, artritis
Aparato digestivo	Diarrea, vómitos, ictericia, distensión
SNC	Irritabilidad, parálisis facial y sordera transitorias
Otras	Uveítis, uretritis, nódulos pulmonares, hematuria

**Diagnóstico: biopsia:** depósitos de IgA.

**Tratamiento:**

Reposo, analgesia, antiinflamatorios no esteroides, corticoides.

**C. Vasculitis crioglobulinémica:** las *crioglobulinas* son inmunoglobulinas del suero que precipitan a menos de 37°C con el frío. Circulan por sangre y se depositan en la pared vascular (síndrome de hiperviscosidad). Afectan piel, glomérulos y nervios.

Existen 3 tipos básicos de crioglobulinemias:

- Tipo I monoclonal IgM o IgG.
- Tipo II mixta monoclonal IgM y policlonal IgG.
- Tipo III mixta policlonal IgG e IgM.

Las *crioglobulinas* se relacionan con diversas patologías que incluyen infecciones, enfermedades autoinmunes y neoplasias siendo la más frecuente la infección por virus de la hepatitis C.

**Etiología:** se asocia con enfermedades hematológicas, autoinmunes e infecciones. Se ha señalado al virus de la hepatitis C.

**Clínica:** triada: púrpura (90%), artralgiás, glomerulopatía, hepatomegalia, astenia, esplenomegalia, polineuropatías y debilidad (**39.46-39.47**).



Fig. 39.46 Vasculitis crioglobulinémica: púrpura (science Direct).

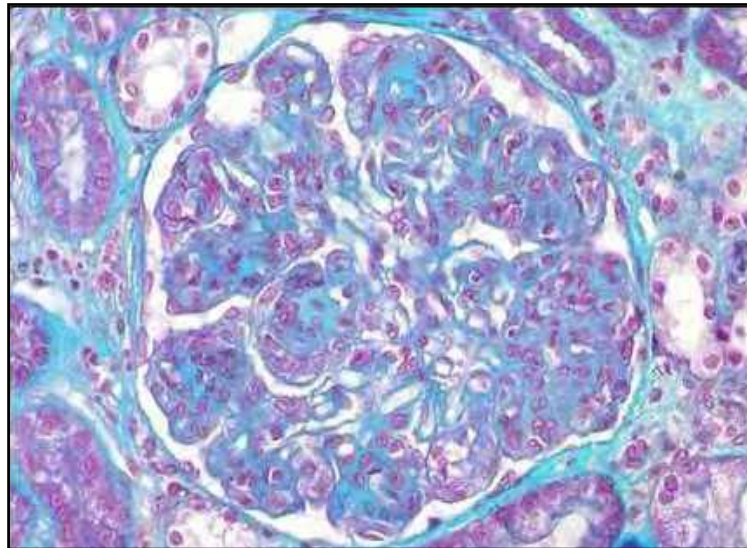


Fig. 39.47 Vasculitis crioglobulinémica: glomerulopatía (FEMEXER).

**Tratamiento (Fig. 39.48):**

- *Tipo I*: depende de la enfermedad subyacente.
- *Tipos II y III*: tratamiento etiológico o sintomático. Si se asocia a enfermedades linfoproliferativas se trata con prednisona y citotóxicos. En casos de hepatitis C hay que erradicar el virus.

**Moderada:** tratamiento antiviral y corticoides.

**Grave:** rituximab y corticoides.

**Compromiso vital:** pulsos de metilprednisolona, recambios plasmáticos, rituximab, ciclofosfamida.



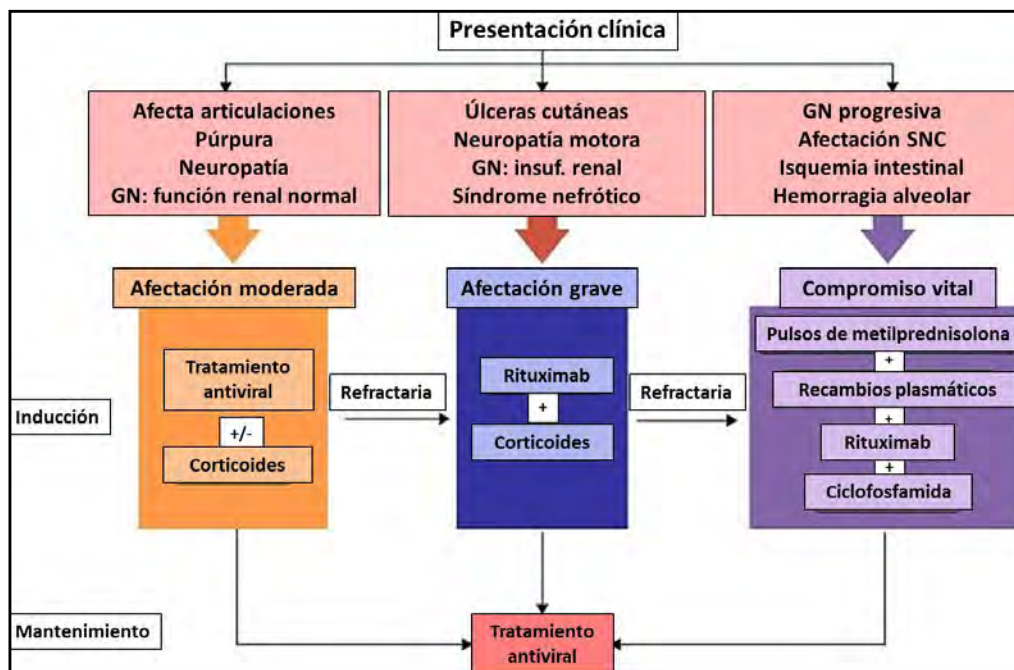


Fig. 39.48 Vasculitis crioglobulinémica: tratamiento (ScienceDirect modificado).

**D. Asociada a neoplasia:** las *vasculitis paraneoplásicas* (VPN) representan el 2-5% de todas las vasculitis. Se estima que 1:1800 se asocia a neoplasias hematológicas y de 1:80.000 a tumores sólidos. Para ser considerada VPN tienen que identificarse ambos procesos en un período comprendido en 12 meses. Más de la mitad son vasculitis leucocitoclásticas.

Están involucrados diversos agentes: hormonas, péptidos, mediadores autocrinos y paracrinos, anticuerpos y linfocitos citotóxicos.

**E. Vasculitis hipocomplementémica:** es una entidad caracterizada por episodios recurrentes de lesiones cutáneas que parecen urticaria. Sin embargo, histológicamente se documenta una vasculitis leucocitoclástica. Las manifestaciones cutáneas de las urticarias vasculíticas se caracterizan por ser dolorosas, acompañadas de sensación de quemaduras y prurito. La característica más importante es la persistencia de la lesión cutánea durante más de 24 horas, lo cual sugiere que se trata de una vasculitis leucocitoclástica o linfomonocítica y no de una urticaria no vasculítica, que es de pocas horas de duración. Es una *vasculitis hipocomplementémica*, asociada con anticuerpos **anti-C1q**.

**Etiología:** idiopática, asociada a enfermedades autoinmunes como LES, infecciones, reacciones medicamentosas o manifestación paraneoplásica.

**Tratamiento:** antihistamínicos y corticoides.

9. Arteritis granulomatosas:

A. Granulomatosis de Wegener (GW):

Es una *vasculitis sistémica primaria* caracterizada por la triada: vasculitis granulomatosa del tracto superior e inferior, glomerulonefritis y grados variables de vasculitis de pequeños vasos.

**Etiología:** autoinmune.

**Clínica (Fig. 39.49):**

- *Síntomas de vías respiratorias:* sinusitis, obstrucción y perforación nasal que puede dar lugar a una deformidad en silla de montar. La afectación pulmonar puede manifestarse en forma de tos productiva y hemoptisis o puede ser asintomática.

- *Afectación renal:* glomerulonefritis.

- *Manifestaciones cutáneas:*

1) *púrpura palpable.*

2) *nódulos subcutáneos y úlceras* como manifestación de una vasculitis de mediano vaso.

3) *lesiones polimorfas* que incluyen pápulas y nódulos necróticos en las áreas periarticulares, úlceras a tipo pioderma gangrenoso y lesiones de hiperplasia gingival granulomatosa.

La afectación cutánea en la GW se asocia con afectación sistémica progresiva y con la presencia de ANCA contra la proteinasa 3 (con patrón citoplasmático).

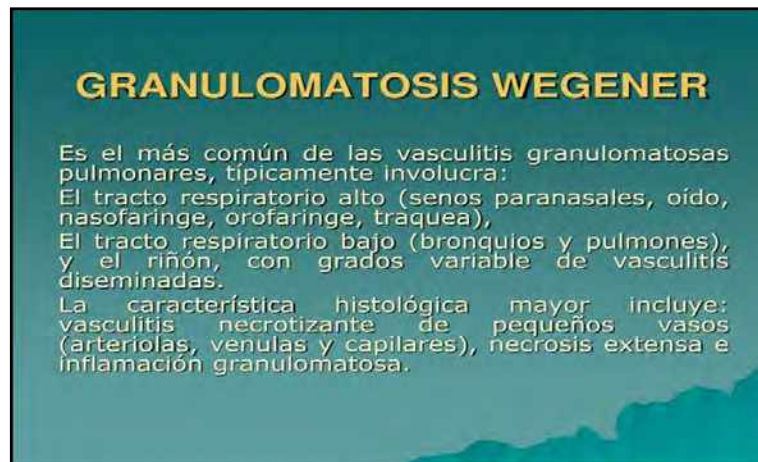


Fig. 39.49 Granulomatosis de Wegner (slideshare).

**Histopatología:** vasculitis necrotizante: granulomas en tracto respiratorio (§. 39.50).

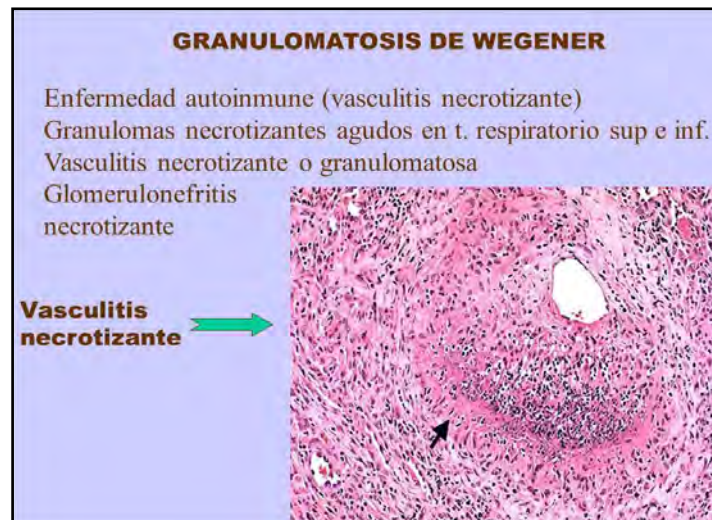


Fig. 39.50 GW: histopatología (slideshare).

**Diagnóstico:** biopsia, Rx tórax, tomografía computada.

**Tratamiento:**

*Glucocorticoides* y *citotóxicos*: ciclofosfamida, rituximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti-CD20), metotrexato, azatioprina.

**B. Arteritis de células gigantes o arteritis temporal:** forma de *vasculitis sistémica primaria de causa desconocida que afecta a arterias de calibre medio y gran calibre que afecta las ramas extracraneanas de la*

*carótida*. La sufren personas mayores de 50 años. Cursa con afectación segmentaria de los vasos, con presencia de un infitrado mononuclear ubicado en la capa media arterial. Se clasifica dentro de las vasculitis mediadas por LT, observándose en los vasos un infitrado de predominio CD4 (Th

**Clínica:** cefalea, visión doble, ceguera, tumefacción y ulceración del cuero cabelludo, claudicación mandibular. En el examen físico se palpa una arteria temporal como un cordón. Lesiones cutáneas: úlceras necróticas en el territorio de la temporal.

**Diagnóstico:** clínica y biopsia de la arteria temporal.

**Histopatología:** muestra un infitrado granulomatoso de las capas media e íntima de la arteria temporal o una panarteritis con un infitrado inflamatorio mixto, con presencia de células gigantes.

**Tratamiento:** corticoides.

**C. Arteritis de Takayasu (AT):** *vasculitis granulomatosa que afecta de forma primaria a los grandes vasos como la aorta y sus ramas*. Se presenta en mujeres entre 10-30 años, con una incidencia mayor en asiáticos. La ET es una panarteritis segmentaria, necrotizante y obliterante, de causa desconocida.

**Clasificación:**

- Tipo I: ramas del arco aórtico.
- Tipo IIa: aorta ascendente, arco aórtico y sus ramas.
- Tipo IIb: lesiones de IIa + involucramiento de la aorta torácica descendente.
- Tipo III: aorta torácica descendente, abdominal y arterias renales.
- Tipo IV: aorta abdominal, arterias renales o ambas.
- Tipo V: lesiones del tipo IIb + IV (aorta ascendente, arco de la aorta y sus ramas, aorta descendente, abdominal y/o arterias renales).

**Diagnóstico:** anormalidad en arteriografía de la aorta y sus ramas principales, más al menos una de las siguientes características: disminución del pulso arterial periférico y/o claudicación de extremidades, diferencia de presión mayor de 10 mmHg en cualquier miembro, soplo en la aorta o sus ramas principales, hipertensión en relación con su edad.

**Tratamiento:**

- *Corticoesteroides:* control de la inflamación.
- *Inmunosupresores:* metotrexato, azatioprina.
- *Medicamentos para regular el sistema inmunitario:* etanercept, infliximab.
- *Cirugía:* estenosis, aneurismas: bypass, angioplastia.

**D. Enfermedad de Kawasaki (EK):** *vasculitis aguda autolimitada*. Constituye la causa más frecuente de enfermedad cardíaca adquirida en la infancia.

Afecta con frecuencia a niños menores de 5 años. Su importancia se debe a que el 15-25% de los niños no tratados desarrollan *anomalías coronarias* que puede conducir a *infarto de miocardio, muerte súbita o enfermedad isquémica cardíaca*.

**Etiología:** existe una respuesta inmune inapropiada frente a agentes infecciosos que actuarían como desencadenantes en pacientes con predisposición genética.

**Clínica (§. 39.51):**

- *Fiebre elevada.*
- *Manifestaciones cutáneas:* eritema palmar y plantar con descamación periungueal, rash eritematoso con erupción maculopapular (tronco, periné). Inyección conjuntival bilateral. Cavidad bucal: eritema, fúrculas, sangrado.



- *Linfadenopatía cervical* (poco frecuente).

**Fig. 39.51 Síndrome de Kawasaki** (Foundation Kawasaki).

**Tratamiento:** aspirina (dosis altas, como antiinflamatorio), antitrombóticos (dosis bajas), ibuprofeno. En los pacientes con EK refractaria: pulsos de metilprednisolona, ciclofosfamida con prednisona, ciclosporina, plasmaféresis.

**E. Enfermedad de Behçet:** desorden inflamatorio crónico multisistémico con vasculitis, caracterizado por la presencia de úlceras orales, genitales recurrentes, lesiones oculares (iritis, uveítis) y cutáneas, artritis, alteraciones en el sistema nervioso central y enfermedades vasculares. Afecta a adultos jóvenes.

**Etiología:** autoinmune. Parece estar relacionada con el **HLA-B51**.

**Clínica:**

- *Úlceras aftas en la cavidad oral:* se consideran uno de los síntomas más importantes de este síndrome. Estas úlceras pueden ser de tres tipos: menores, mayores y herpéticas.
- *Lesiones cutáneas:* puede observarse un eritema nudoso, que suele desarrollarse en las extremidades inferiores, aunque también puede aparecer en brazos, cuello y cara. Se presentan lesiones foliculares y erupciones pápulo-pustulosas, inducidas por reacciones vasculares mediadas por neutrófilos.
- *Manifestaciones articulares:* artritis, artralgias.
- *Lesiones oculares:* iritis, uveítis.

**Tratamiento:** corticoides, citotóxicos.

**10. Síndrome de Sjögren (SS):** es una enfermedad autoinmune crónica cuya principal manifestación clínica es la sequedad oral (xerostomía) y ocular (xerofilmia). Se caracteriza por la infiltración mononuclear progresiva de las glándulas exocrinas y puede afectar una variedad de órganos y sistemas.

**Etiología:** interacción entre factores genéticos y ambientales (virus, hormonas, vitaminas, estrés). Los niveles elevados de  $\gamma$ -globulinas contienen autoanticuerpos dirigidos contra antígenos no específicos como el factor reumatoide (FR), anticuerpos antinucleares (ANA), antígenos celulares **SSA/Ro** y **SSB/La**. El factor genético en SSp es complejo e involucra genes asociados y no asociados al HLA. De los genes asociados al HLA se señalan **DR** y **DQ**.

**Tipos:**

- **Primario:** 4 de 6 criterios, entre ellos una biopsia de glándula salival menor o anticuerpos positivos SSA-SSB ó 3 de los 4 criterios objetivos.
- **Secundario:** exige una enfermedad del tejido conectivo establecida y uno de los síntomas sicca (criterios 1 ó 2), además de 3 de los 4 criterios objetivos.

**Criterios objetivos:**

*Síntomas oculares:* (1 de los siguientes):

- Ojos secos molestos por más de tres meses.
- Sensación recurrente de arena en los ojos.
- Uso de substitutos de lágrimas más de tres veces por día.
- Síntomas orales (por lo menos uno de los siguientes):
- Sequedad en la boca por más de tres meses.
- Inflamación recurrente de las glándulas salivales.
- Signos oculares (resultados positivos de al menos 1 de las siguientes pruebas): Prueba de Schirmer; prueba de rosa de Bengala; histopatología (biopsia positiva de glándula salival).
- *Implicación de la glándula salival* (resultados positivos de al menos 1 de las siguientes pruebas): flujo salival no estimulado: menos de 1.5 ml en 15 minutos.
- Sialografía parotídea mostrando la presencia de sialectasia difusa.
- Gammagrafía salival mostrando retardo en la captación, la reducción de la concentración, y la excreción retardada de trazador.
- *Presencia de anticuerpos:* anti-SSA (Ro) - anti-SSB (La).

**Clínica (¶ 39.52):**

- *Manifestaciones orales:* involucran a las glándulas salivales mayores con disminución de la secreción salival, lo que se manifiesta como xerostomía (boca seca), aumento de las infecciones bucales, friabilidad de la mucosa y caries dental por pérdida de la lubricación y capacidad antimicrobiana de la saliva.

Es común la candidiasis oral. Puede ocurrir crecimiento asintomático y autolimitado de las glándulas parótidas.

- *Manifestaciones oculares:* infiltración linfocítica de las glándulas lagrimales con disminución del flujo lagrimal (xerofilmia) y alteraciones en la composición química del fluido lagrimal con daño al epitelio corneal y conjuntival conocido como queratoconjuntivitis seca.

- *Manifestaciones sistémicas:* autoanticuerpos circulantes anti-Ro y anti-La; fatiga; artralgias/artritis; xerosis (piel seca).

- *Manifestaciones respiratorias:* infiltración linfocítica de laringe, tráquea y glándulas bronquiales exocrinas dan sequedad y se manifiesta como una tos seca irritativa y persistente. Parénquima: neumonía intersticial difusa; neumonía intersticial linfocítica.

- *Manifestaciones renales (5%):* nefritis intersticial con infiltración linfocítica.

## 1.-Síndrome Sjögren primario

Síndrome seco:

Queratoconjuntivitis seca (Xeroftalmia)

Xerostomia

Con curso aislado



El Síndrome de Sjogren es un trastorno auto inmunitario crónico de etiología desconocida, que se caracteriza por infiltración linfocitaria de las glándulas exocrinas con destrucción epitelial.

Las glándulas mas afectadas son las salivares y las lagrimares, provocando un síndrome seco denominado Xerostomía y Xeroftalmia (sequedad oral y ocular)

Fig. 39.52 Síndrome de Sjögren (SS) (slideshare).

**Histopatología:** *biopsia de glándula salival menor:* destrucción y atrofia glandular con sustitución por tejido graso e infiltración linfocítica periductal y periacinar (Fig. 39.53). *Biopsia renal:* nefritis intersticial linfocítica (Fig. 39.54).

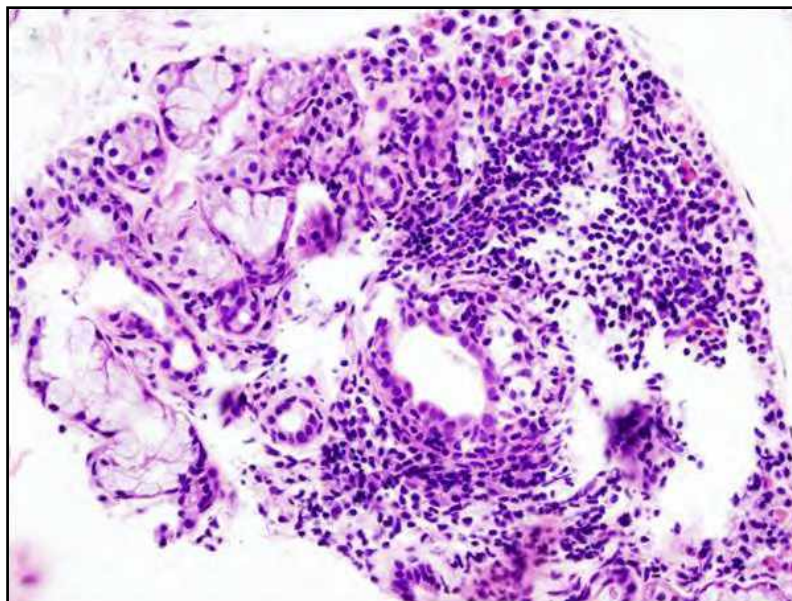


Fig. 39.53 Síndrome de Sjögren (SS): histopatología de glándula salival (Topdoctors).

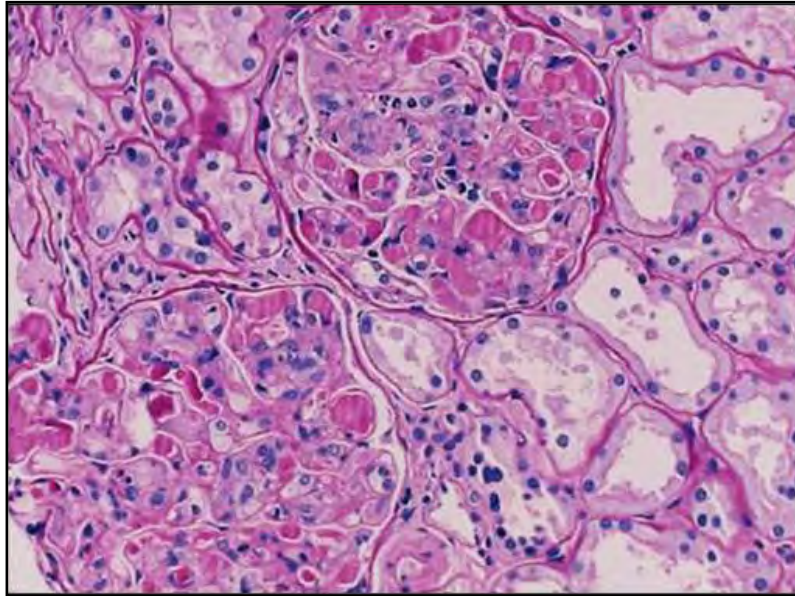


Fig. 39.54 Síndrome de Sjögren (SS): histopatología glomerular (Elsevier).

**Rx tórax (Fig. 39.55):** patrón reticular grueso y opacidades lineales bilaterales con predominio en bases.



Fig. 39.55 Síndrome de Sjögren (SS): Rx tórax (slideplayer).

**Tratamiento (Fig. 39.56):** lágrimas, corticoides, citotóxicos.

## SINDROME DE SJÖGREN TRATAMIENTO

- No consumo de ciertos fármacos (antidepresivos, antihistamínicos, anticolinérgicos).
- Xeroftalmia: lágrimas artificiales con metilcelulosa y alcohol polivinílico.
- Xerostomía: secretagogos discretos (jugo de limón, metilcelulosa)
- Artralgias: AINES, hidroxicloroquina y metrotexato.
- Aumento de parótidas: AINES y corticosteroides.
- Vasculitis visceral: pulsos ciclofosfamida (no más de 6 ciclos y luego Leflunamida, ácido micólico o anti-CD20 Rituximab).

Fig. 39.56 Síndrome de Sjögren (SS): tratamiento (slideplayer).

- **Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC) (Fig. 39.57):**

**Etiología:** factores genéticos y ambientales.

**Clínica:**

- Malestar general, cansancio y una fiebre leve.
- Fenómeno de Raynaud.
- Manos edematosas.
- Artralgias, artritis.
- Parches rojos en los nudillos.
- Hipomotilidad esofágica.
- Miositis.
- Hipertensión arterial.

**Laboratorio:**

Autoanticuerpos IgG, anti-U1/RNP.

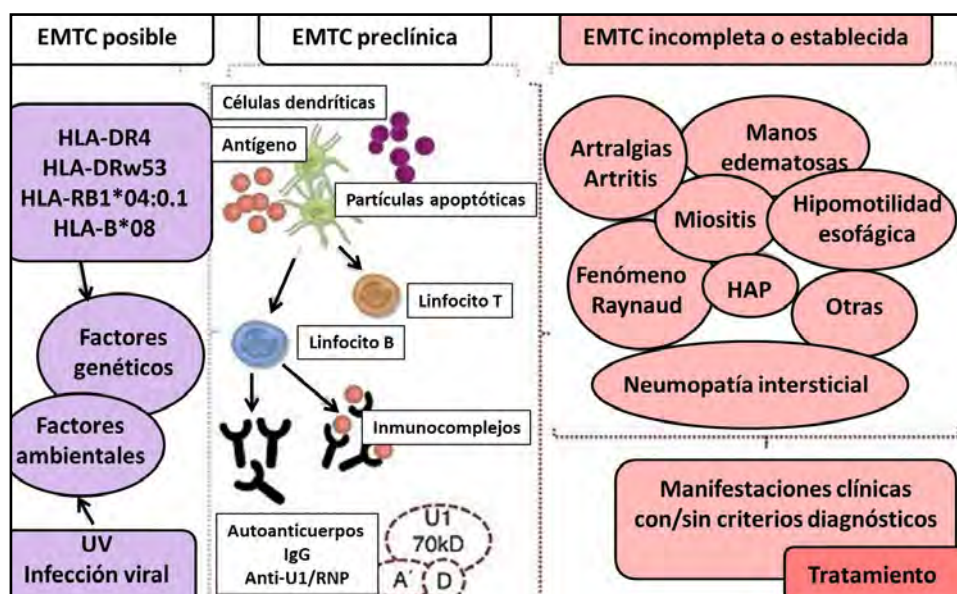


Fig. 39.57 EMTC (sciencedirect).



Tratamiento:

- *Antiinflamatorios no esteroideos*: naproxeno, tolmetin, diclofenaco.
- *Antimaláricos*: hidroxiclороquina.
- *Corticoides*: niños con hipocomplementemia y niveles elevados de anticuerpo anti-ADN, miositis activa o aquellos con manifestaciones significativas de esclerodermia: prednisona, pulsos de metilprednisolona.
- *Inmunosupresores*: nefritis: azatioprina, ciclofosfamida, metotrexate.

11. Otras:

**A. Polimialgia reumática:** enfermedad que causa dolor y rigidez en cuello, hombros y caderas. El dolor y la rigidez son causados por la inflamación de las articulaciones y los tejidos que las rodean.

**B. Paniculitis recidivante:** o enfermedad de Weber-Christian constituye un raro proceso de inflamación subcutánea de etiología desconocida en la que se invocan como factores causales: agentes infecciosos, reacciones a fármacos, alteraciones del metabolismo de las grasas y reacciones de hipersensibilidad. La necrosis grasa se asocia a varias enfermedades reumáticas, pancreáticas y a la suspensión de los corticoides. Los adultos son los más frecuentemente afectados, siendo más frecuente la afección en mujeres que en hombres.

**C. Policondritis recidivante:** es una enfermedad inflamatoria de etiología desconocida y base autoinmune, poco frecuente, caracterizada por lesiones inflamatorias recidivantes, que afecta a las estructuras cartilagosas, el sistema cardiovascular y los órganos de los sentidos. Tiene una distribución similar en ambos sexos, apareciendo en la quinta década de la vida.

**Clínica:** condritis de pabellón auricular y nasal, artropatías y afección ocular.

**Tratamiento:** corticoides, inmunosupresores.

**D. Granulomatosis linfomatoide:** es una entidad muy rara, incluida por la OMS en el grupo de síndromes linfoproliferativos de células B asociados a infección por virus de Epstein-Barr (VEB). Afecta al pulmón (90%). Diagnóstico diferencial: GW, linfoma o metástasis pulmonares. Se presenta entre la cuarta-sexta década de la vida, con predominio en varones. Puede afectar pulmón, piel, riñón y sistema nervioso.

**Histopatología:** tríada de infiltrados linfoides polimórfos, angeítis y necrosis focal.

**Tratamiento:** quimioterapia.

**E. Eritema nudoso (EN):** erupción eritematosa nodular dolorosa que afecta al tejido subcutáneo de las extremidades inferiores y con menor frecuencia aparece en glúteos y extremidades superiores. Más frecuente en mujeres: 5:1, entre 18-35 años.

**Etiología:** idiopático (55%), reacción de hipersensibilidad retardada en diversas enfermedades: infecciones, sarcoidosis, enfermedades autoinmunes y neoplásicas.

**Clínica:**

- *Manifestaciones cutáneas:* lesiones nodulares, eritemato-edematosas de distribución errática, afectando a ambas piernas (**fig. 39.58**) o brazos. Hay edema maleolar.



Fig. 39.58 Eritema nudoso (web).

- *Otros*: astenia, fiebre, artralgias, artritis, infección de vías respiratorias

**Tratamiento**

- *Sintomático*: salicilatos, vendaje compresivo y reposo en cama. La indometacina o el naproxeno son muy eficaces.

**Referencias**

- Adigun R, Hariz A. Systemic Sclerosis (CREST syndrome). StatPearls reasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019.
- Avriel A et al. Coexistence of psoriatic arthritis and systemic lupus erythematosus. Isr Med Assoc J 9:48-9, 2007.
- Cargill M et al. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. Am J Hum Genet 80:273-90, 2007.
- Carlson JA. Histological assessment of cutaneous vasculitis. Histopathology 56:3-23, 2010.
- Cieslik P, Hrycek A, Klucinski P. Vasculopathy and vasculitis in systemic lupus erythematosus. Pol Arch Med Wewn 118(1-2):57- 63, 2008.
- Constanzo A et al. IL-21 in the pathogenesis and treatment of skin diseases. J Dermatol Sci 60:61-6, 2010.
- Cui J et al. Diagnosis and treatment of adult mixed-type Henoch-Schönlein purpura. Cent Eur J Immunol 44(2):138-143, 2019.
- D'Cruz D, Khamashta M, Hughes G. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. En: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois' lupus erythematosus. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 678-99, 2007.
- Dörner T, Furie R. Novel paradigms in systemic lupus erythematosus. Lancet 393(10188):2344-2358, 2019.
- Durcan L, O'Dwyer T, Petri M. Management strategies and future directions for systemic lupus erythematosus in adults. Lancet 8;393(10188):2332-2343, 2019.
- Fitch E et al. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. Curr Rheumatol Rep 9:461-7, 2007.
- G.F. Mora GF. Systemic sclerosis: Environmental factors. J Rheumatol 36:2383-2396, 2009.
- Gonzalez-Gay MA et al. Clinical approach to cutaneous vasculitis. Curr Op Rheumatol 17:56, 2005.

- Grassegger G et al. Autoantibodies in systemic sclerosis (scleroderma): Clues for clinical evaluation, prognosis and pathogenesis. *Wien Med Wochenschr* 158:19-28, 2008.
- Hughes M, Herrick AL. Systemic sclerosis. *Br J Hosp Med (Lond)* 2;80(9):530-536, 2019.
- Jennete JC et al. Revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitide. *Arth Rheum* 65:1-11, 2013.
- Monteleone G, Pallone F, Macdonald TT. Interleukin-21: a critical regulator of the balance between effector and regulatory T-cell responses. *Trends Immunol* 29:290-4, 2008.
- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 36:496-509, 2009.
- Niu X et al. IL-21 regulates Th17 cells in rheumatoid arthritis. *Hum Immunol* 71:334-41, 2010.
- Pernis AB. Th17 cells in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *J Intern Med* 265:644-52, 2009.
- Petty RE, Southwood TR, Manners P. International League of Associations for rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision. Edmonton 2001. *J Rheumatol* 31:390-392, 2004.
- Rubio-Rivas M et al. *Mortality and survival in systemic sclerosis: systematic review and meta-analysis*. *Semin Arthritis Rheum* 44:208-9, 2014.
- Ruperto N et al. Efficacy and safety of abatacept in children and adolescents with active juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 65:248, 2006.
- Stephen J, Di Martino, Lawrence JK. Newer therapeutic approaches: inflammatory muscle disorders. *Rheum Dis Clin N Am* 32:121-28, 2006.
- Teixeira VH et al. Testing for the association of the KIAA1109/Tenr/IL2/IL21 gene region with rheumatoid arthritis in a European family-based study. *Arthritis Res Ther* 11:R45, 2009.
- Tizard EJ, Hamilton-Ayres MJ. Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child Ed Pract* 93(1): 1-8, 2008.
- Tsuchida T. Systemic Lupus Erythematosus. *Brain Nerve* 71(4):317-321, 2019.
- Vila Cots J. Púrpura de Schönlein-Henoch: participación renal. *An Pediatr Contin* 10(3):121-6, 2012.
- Wallace DJ. The clinical presentation of systemic lupus erythematosus. En: Wallace DJ, Hahn BH, editors. *Dubois' lupus erythematosus*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, p. 638-46, 2007.
- Walling HW, Sontheimer RD. Cutaneous lupus erythematosus: issues in diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 10:365-81, 2009.
- Wielosz E et al. Coexistence of the autoimmune diseases: diagnostic and therapeutic difficulties. *Rheumatol Int* 28:919-23, 2008.

### ANTICUERPOS EN LAS PRINCIPALES CONECTIVOPATÍAS

Las *conectivopatías* se caracterizan por la *producción de autoanticuerpos* dirigidos contra las propias estructuras celulares (Fig. 40.1).

1. **Lupus eritematoso sistémico (LES):** anticuerpos anti-nucleares (ANA), anti-ADN nativo, anti-Sm y anti-fosfolípido.

2. **Esclerodermia (ES):** anticuerpos anti-topoisomerasa 1 y anti-centrómero.

3. **Polimiositis (PM):** anticuerpos anti-sintetasas.

4. **Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC):** anticuerpos anti-U1RNP.

5. **Síndrome de Sjögren (SS):** anticuerpos anti-nucleares (ANA), factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-Ro/SS-A y anti-La/SS-B.

6. **Artritis reumatoide:** factor reumatoide (FR).

7. **Síndrome antifosfolípido:** anticuerpos anti-fosfolípidos.

8. **Vasculitis de pequeños vasos:** anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA).

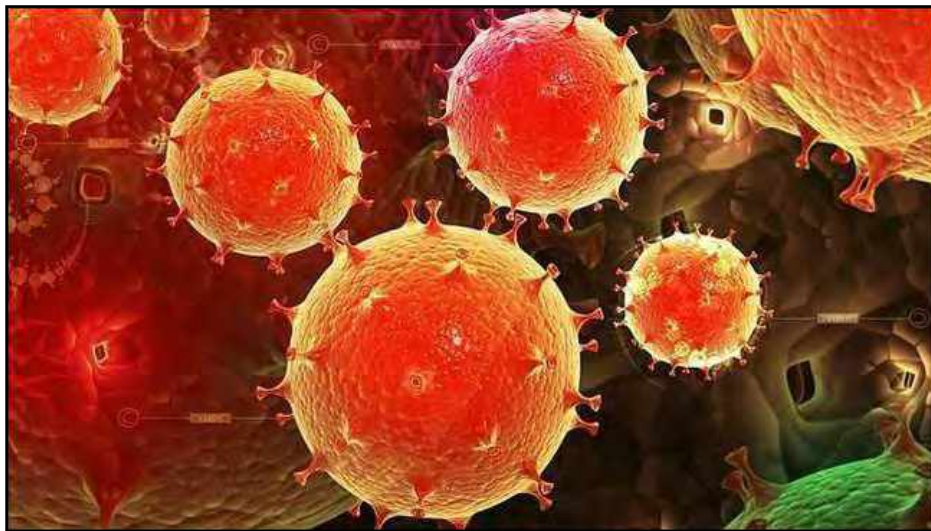


Fig. 40.1 Autoanticuerpos (PlayGround).

La **figura 40.2** muestra la *respuesta inmune humoral* proveedora de anticuerpos.

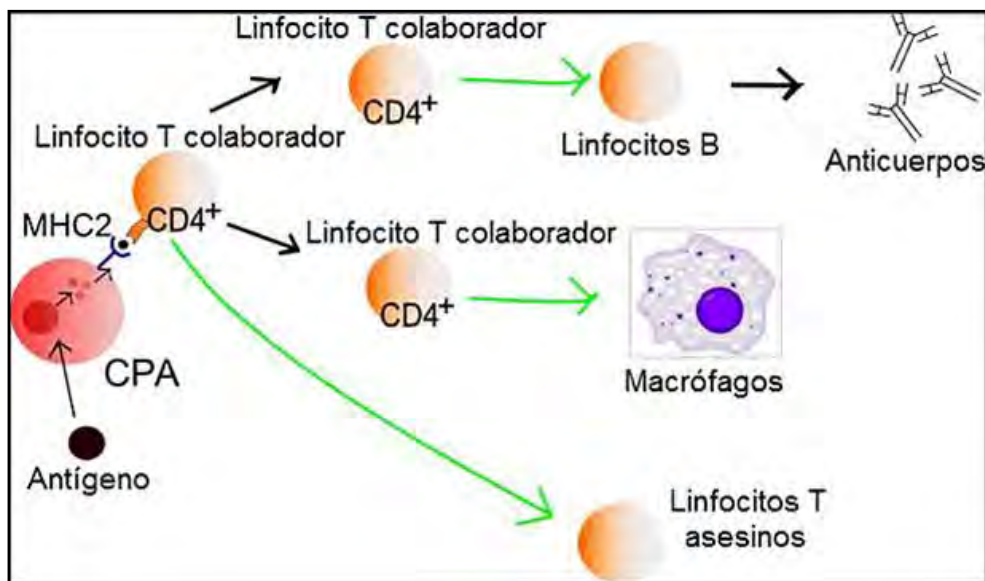


Fig. 40.2 Respuesta inmune humoral (AnSRo).

El **cuadro 40.1** muestra los principales autoanticuerpos en Reumatología.

GRUPOS	ESTRUCTURAS ANTIGÉNICAS	AUTOANTICUERPOS
<b>A. Factor reumatoide (FR)</b>	Fragmento Fc de IgG	Anti-IgG (IgM)
<b>B. Anticuerpos antinucleares (ANA)</b>	1) Nucleosoma	Anti-ADN Anti-histonas Anti DPN (ADN-histona)
	2) Proteínas no histonas asociadas al ADN	Anti-centrómero Anti-Scl 70 Anti-Ku Anti-lámina nuclear
	3) Proteínas no histonas asociadas al ARN	Anti-Sm Anti-U1 RNP Anti-U2 RNP Anti-hm RNP Anti-Ro/SSA Anti-La/SSB Anti-Jo 1
	4) Nucléolo	Anti-nucleolares (Anu)
<b>C. Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilo (ANCA)</b>	Gránulos azurófilos de los neutrófilos	Anti-proteasa serina y otros (C-ANCA) Anti-mieloperoxidasa y otros (P-ANCA)
<b>D. Anticuerpos anti-fosfolípidos</b>	Fosfolípidos	Anti-cardiolipinas Anti-coagulante lúpico

FR: factor reumatoide; anticuerpos antinucleares: ANA; anticuerpos anti-citoplasma neutrófilo: ANCA; RNP: ribonucleoproteínas nucleolares; ACA: anticuerpos antinucleares; ARNp: anticuerpos ARN polimerasa; EMTC: enfermedad mixta del tejido conectivo.

**1. Factor reumatoide (FR):** se trata de una IgM anti IgG. Su principal indicación es para diagnóstico de AR. En la AR es policlonal, pero en crioglobulinemias y síndrome de Sjögren puede ser monoclonal. Es un anticuerpo poliespecífico que reacciona con:

- Diferentes determinantes antigénicos del fragmento Fc de la IgG.
- Neoantígenos formados por la IgG en inmunocomplejos.
- Antígenos nucleares.
- Grupos haptenos dinitro o trinitrofenol.

**2. Anticuerpos anti-nucleares positivos (ANA):** son un grupo de autoanticuerpos no específicos de especie, dirigidos contra componentes del núcleo celular. Análisis en:

- Enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC: 95%).
- Polimiositis (PM: 70-90 %).
- Síndrome de Sjögren (SS: 70-90 %).
- LES inducido (95-100 %).
- Esclerodermia (ES: 70-90%).
- Artritis reumatoide (AR: 50 %).

**a. Anticuerpos anti-ADN nativo:** se considera como patognomónico de LES (60-70%). Su presencia se correlaciona con: nefropatía lúpica y manifestaciones neurológicas lúpicas.

**b. Proteínas no histonas asociadas al ADN:** anti-centrómero, anti-Scl-70, anti-Ku, anti-lámina nuclear.

**c. Anticuerpos anti-histonas asociadas al ARN:** pueden reaccionar con fracciones aisladas del complejo ADN histonas o con el octámero formado por los dímeros H1, H2A, H2B, H3, H4. Son característicos del LES inducido por fármacos (90%), lupus espontáneo (50%) y puede dar positivo en AR. Son: anti-Sm, anti-U1 RNP, anti-U2 RNP, anti-hm RNP, anti-Jo-1.

**d. Anticuerpos anti-nucleolares (Anu).**

**3. Anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA):** fueron definidos como anticuerpos contra estructuras citoplasmáticas de neutrófilos en sueros de pacientes con vasculitis. Los ANCA reaccionan frente a proteínas de los gránulos azurófilos del neutrófilo. Aparecen en pacientes con vasculitis, glomerulonefritis necrotizante, granulomatosis de Wegener (Fig. 40.3) y poliarteritis nudosa.

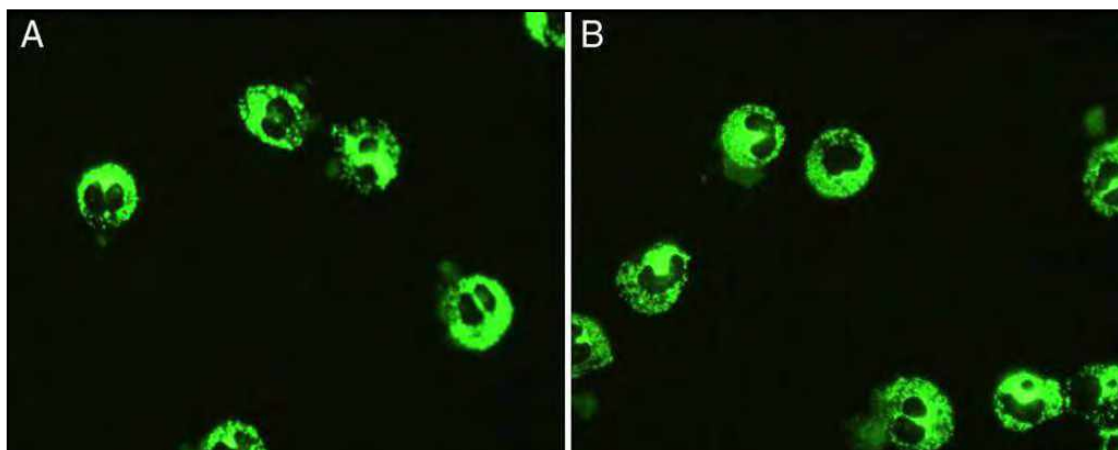


Fig. 40.3 Autoanticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (C-ANCA) en GW (PlayGround).

**4. Anticuerpos anti-fosfolípidos, anti-coagulante lúpico y anti-cardiolipinas:** son anticuerpos que reaccionan en forma cruzada con varios fosfolípidos, como: fosfatidiletanolamina, fosfatidilserina y fosfatidilinositol. Son anticuerpos poliespecíficos de clase IgG o IgM que reaccionan cruzadamente con ADN. Se registran en pacientes con glomerulonefritis necrotizante segmentaria (80%).

- Anticuerpos responsables de falsos positivos en la serología luética

Dirigidos contra antígenos como el VDRL o el RPR. Están formados por: lecitina, cardioplipina y colesterol.

- **Anticoagulante lúpico:** factores capaces de inhibir *in vitro* las pruebas de coagulación dependientes de fosfolípidos. Actúan a nivel del complejo de conversión de protrombina en trombina, inhibiendo su formación.

**Anticuerpos anticardioplipinas:** *in vitro* se unen a fosfolípidos con carga negativa. Se debe sospechar ante cualquier falso positivo en la serología de lúes o alargamiento del tiempo de tromboplastina parcial.

La **figura 40.4** muestra cuatro conectivopatías con sus autoanticuerpos.

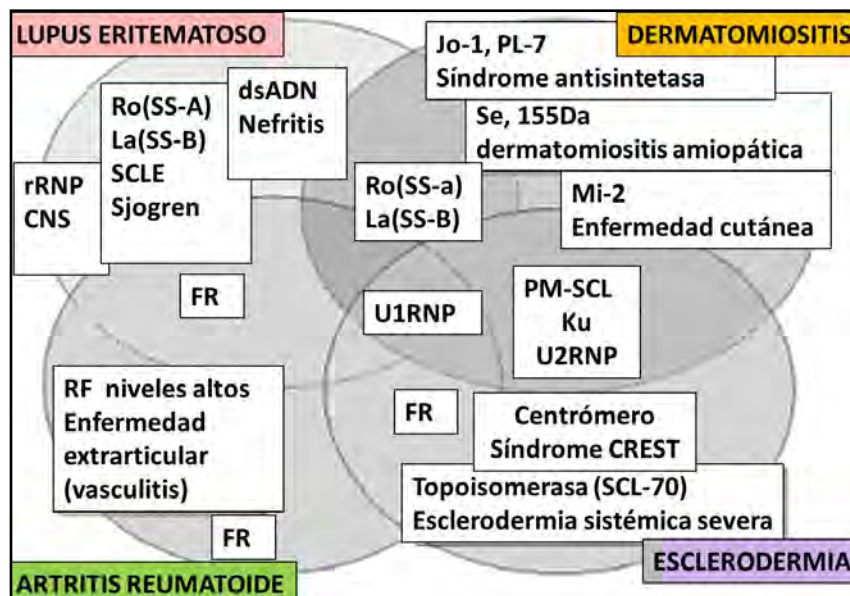


Fig. 40.4 Conectivopatías y anticuerpos.

### 1. Anticuerpos en el lupus eritematoso:

**A. Anticuerpos antinucleares (ANA): LES (98-100%):** resultan de una reacción de autoinmunidad que se desarrolla en pacientes genéticamente predispuestos. Se trata de inmunoglobulinas dirigidas contra *moléculas de ADN, ARN o proteínas nucleares, nucleolares y/o citoplasmáticas.*

En la **figura 40.5** se observan patrones ANA *homogéneo* (contra complejo ADN-histona) y *moteado* (contra proteínas nucleares no histona).

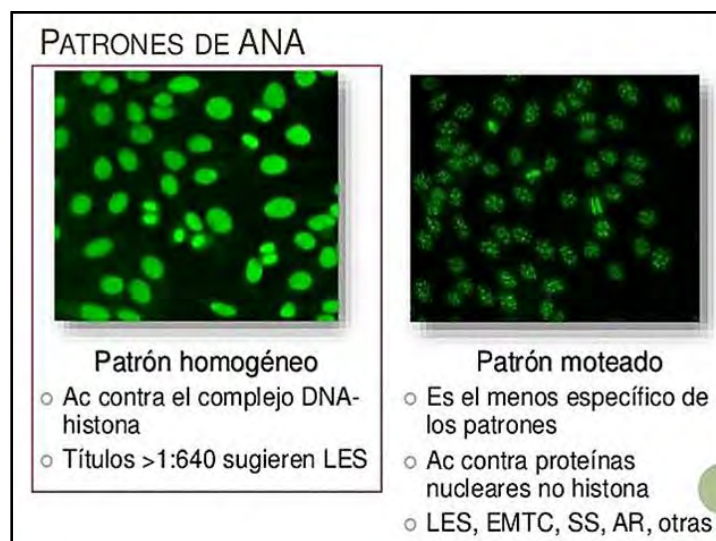
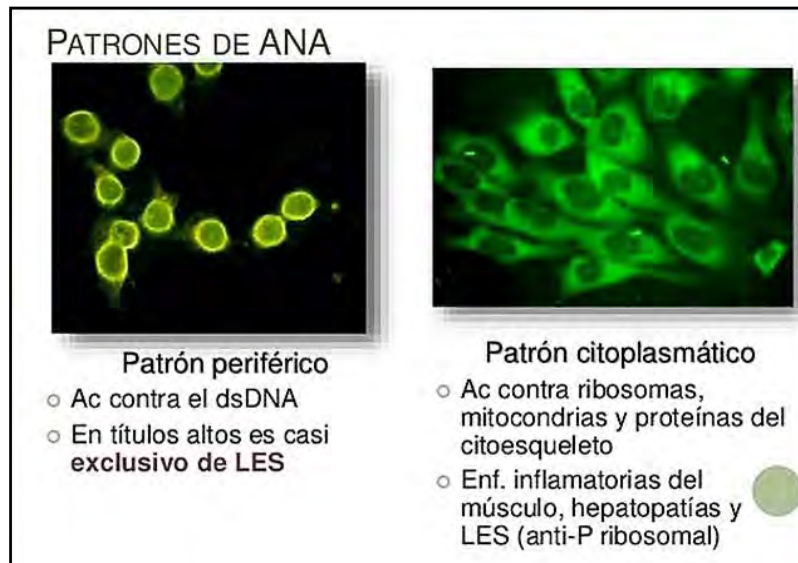


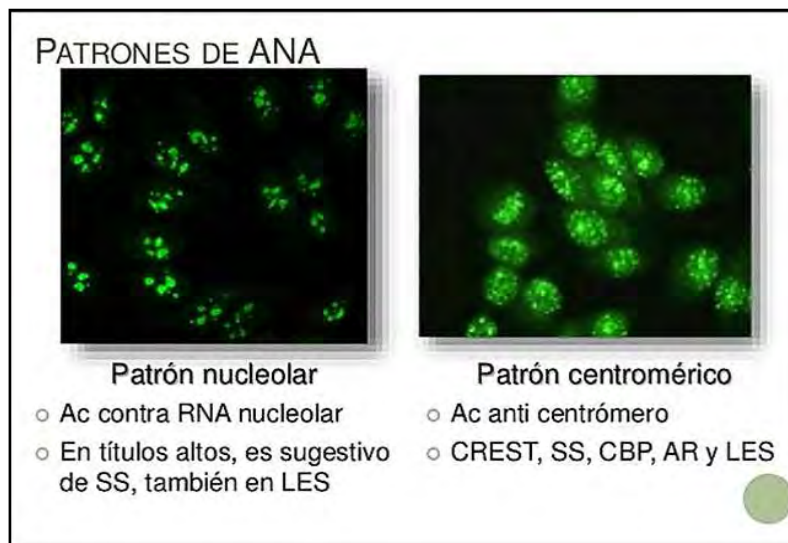
Fig. 40.5 Patrones ANA homogéneo y moteado (slideshare).

En la **Figura 40.6** se observan *patrón ANA periférico* (títulos altos casi exclusivo de LES) y *citoplasmático* (Ac contra ribosomas, mitocondrias y citoesqueleto).



**Fig. 40.6 Patrones ANA periférico y citoplasmático** (slideshare).

En la **Figura 40.7** se ven patrones ANA *nucleolar* (contra ARN nucleolar) y *centromérico* (anti-centrómero).



**Fig. 40.7 Patrones ANA nucleolar y centromérico** (slideshare).

*a. Patrón homogéneo o difuso:* anticuerpos antihistonas y anti ADN, no es específico de LES y se ha descrito en otras enfermedades autoinmunes.

*b. Patrón periférico:* muy específico de LES y detecta anticuerpos **anti-ADNs**.

*c. Patrón moteado:* traduce la existencia de anticuerpos frente a diferentes proteínas no histonas extraíbles del núcleo (**ENA: Ro, La y U<sub>1</sub> RNP**).

*d. Patrón nucleolar:* sólo se tiñen los nucléolos de las células e indica la presencia de anticuerpos contra el ARN nucleolar.

**B. Anticuerpos anti-ADN:** anticuerpos dirigidos contra la cadena de ADN:



- a. Anti-ADN de cadena única (ADN-ss).
- b. Anti-ADN de doble cadena (ADN-ds).
- c. Anti-determinantes del ADN presentes tanto en el ADN-ss o ADN-ds.

Los anticuerpos anti-ADN están presentes en *pacientes con LES*.

- **Anticuerpo anti-ADN de cadena doble (nativo): LES: 50-70%**, se asocia con nefropatía. *Patrón periférico o en anillo.*

- **Anticuerpo anti-ADN de cadena sencilla (desnaturalizado):** se encuentra en la *mayoría de los pacientes con LES*, pero también en enfermedades reumáticas y no reumáticas. Se lo implica en la patogénesis de la nefritis lúpica.

**C. Anticuerpos anti-ENA: (ENA: antígenos extraíbles del núcleo):** grupo de anticuerpos muy frecuentes en las enfermedades autoinmunes, dirigidos contra antígenos nucleares y citoplásmicos solubles, incluyen varias estructuras antigénicas diferentes -Sm, RNP, Ro, La- que aparecen en **10-40% de los pacientes con LES**, detectándose también en otras enfermedades autoinmunes.

**a- Anticuerpos anti-Sm: LES 30-40%:** su presencia es *muy específica de LES* y se asocia con el desarrollo de nefritis lúpica, afectación del sistema nervioso central, pulmonar y pericardio.

**b- Anticuerpos anti-RNP (anti-ribonucleoproteínas nucleolares) LES 40%:** estos anticuerpos son muy característicos de la enfermedad mixta del tejido conectivo. El **anti-U1RNP** cuando se encuentra como único autoanticuerpo y en títulos altos, delimita un subgrupo de pacientes que tienen *enfermedad mixta del tejido conectivo* (LES, ES difusa, polimiositis). La nefropatía se presenta cuando se encuentran además otros autoanticuerpos (anti-ADN, anti-Ro).

**c- Anticuerpos anti-Ro:** están dirigidos contra ARN citoplasmático.

- *Lupus cutáneo subagudo con fotosensibilidad y con poca afectación sistémica.*

- *Lupus neonatal.*

- Síndrome de solapamiento entre lupus cutáneo subagudo y síndrome de Sjogren.

Tienen diferentes denominaciones: **anti-SSA** (Síndrome de Sjögren A) y **anti-Ro** (iniciales del primer paciente en quien se descubrió). Es el autoanticuerpo que mejor se correlaciona con determinadas manifestaciones clínicas.

En LES, por lo general, el anti-Ro se encuentra asociado al anti-La.

- El subgrupo anti-Ro con niveles del anticuerpo bajos, se asocian con **HLA-DR2 y DQw1**.

- El subgrupo con **anti-Ro** y **anti-La** se asocia con **HLA-B8, DR3, DRw52 y DQw2**.

Sólo un pequeño porcentaje son realmente seronegativos (1-2%).

Patrón variable: *moteado fijo o citoplasmático* (células HEp-2) relacionado con el estado del antígeno en la célula.

**d- Anticuerpos anti-La (SSB):**

- Síndrome de Sjögren: **60-85%**.

- **LES: 15%**. Rara vez se presenta como único autoanticuerpo, suele asociarse al anti-Ro.

**e- Anticuerpos anti-Ma:** dirigidos contra *proteínas ácidas nucleares*.

- **LES: 18%**. *Es exclusivo de esta entidad*. Delimita el subgrupo lúpico de peor pronóstico con compromiso de piel, riñón y SNC.

**f- Anticuerpos anti-Su: exclusivo de LES:** el antígeno también es una *proteína ácida nuclear*. Los pacientes con este Ac tienen *mayor incidencia de fenómeno de Raynaud*.

**g- Anticuerpos anti-Ki: LES 10%:** identifica a un subgrupo con artritis, pericarditis e hipertensión pulmonar. El antígeno es una proteína ácida nuclear llamada *ciclina*. Desaparece con los corticosteroides y se asocia con daño renal.

**h- Anticuerpos anti-proteína P ribosomal: LES 6-12%:** reacciona con tres fosfoproteínas ribosomales PO: **P1 y P2**. *Patrón citoplasmático y nucleolar*. Se le ha encontrado asociado con psicosis lúpica.

**i- Anticuerpos anti-fosfolípidos (aFL): LES 30%.**

## 2. Anticuerpos en la esclerodermia (ES) (g. 40.8):

ANTICUERPOS EN ESCLERODERMIA		
Anticuerpos	Prevalencia (%)	Asociación clínica
Anticentrómero	20-30	Esclerodermia limitado, Síndrome de Crest, HTP
Antitopoisomerasa (anti-Scl-70)	15-20	Escleroderma difuso, enfermedad pulmonar intersticial
Anti-PM-Scl	2-3	Polimiositis/overlap escleroderma
Anti-To/Th	2-5	Escleroderma limitado
Anti-RNA polimerasa	20	Escleroderma difuso
Antifibrillarín	4	Escleroderma difuso, miositis
Anticuerpos anticardiolipina	20-25	Síndrome antifosfolípidos secundario

Fig. 40.8 Anticuerpos en la esclerodermia (slideshare).

El más frecuente es el patrón moteado *fito* (IFI) y el nucleolar se encuentra en 30% de la forma difusa y en 10% de CREST.

**A. Anticuerpos antinucleares (ANA) (95%):** los antígenos desencadenantes intracelulares son diferentes de los que se ven en otras enfermedades del tejido conectivo. Se los denomina *anticuerpos específicos o marcadores de ES*.

**B. Anti-Scl-70 (20-30%):** presenta *imagen de moteado fito nucleoplásmico*. El antígeno reconocido es el ADN topoisomerasa I. Está localizada en el nucleoplasma, en el nucléolo y en la región del organizador nucleolar. Los pacientes con Scl-70 manifestaciones renales, enfermedad pulmonar intersticial, acroosteolitis y complicaciones intestinales. Pueden presentarse en pacientes con fenómeno de Raynaud, antes del desarrollo de la esclerosis sistémica.

**C. Anti-centrómero (ACA): patrón centromérico.**

- ES limitada: CREST: 52-82%.

- Fenómeno de Raynaud primario: 25%.

- ES difusa: 85%. Mejor pronóstico, con cirrosis biliar primaria y síndrome de Reynold.

La correlación de ACA con la forma limitada y de anti-Scl-70 con la difusa es la mejor evidencia de que representan subgrupos de la esclerosis sistémica.

La mayoría de los estudios demuestran que el ACA se encuentra principalmente en pacientes con CREST. Se detectó asociación de ACA con vasculitis digital e hipertensión pulmonar en pacientes con o sin CREST. Al contrario, el anti-Scl-70 identifica otro subgrupo de pacientes que tienen más compromiso cutáneo y fibrosis pulmonar; su presencia es predictiva de enfermedad pulmonar restrictiva con fibrosis intersticial. Estudios recientes sugieren que el antígeno Scl-70 es el producto de degradación de ADN topoisomerasa I (Topo I) y el anti-centrómero es un anticuerpo anti-Kinetocoro.

**D. Anticuerpos anti-nucleolares (Anu):** se ven en una forma especial de la esclerodermia que producen autoanticuerpos contra antígenos intranucleolares: ARN polimerasa I (Pol I), antígeno PM-Scl y fibrilarina que es un componente de la partícula U3RNP. El anti-ARN-pol I (4-25%) y el anti-U3RNP (1-5%) son marcadores específicos de esclerodermia. Los pacientes con anti-ARN-pol I tienen la forma difusa con alta prevalencia de compromiso renal y cardíaco, el anti-U3RNP predomina en hombres con poco compromiso articular, el anti-PM-Scl se asocia con alta prevalencia de miositis e insuficiencia renal.

Es importante anotar que la alta prevalencia de cáncer pulmonar en esclerodermia se correlaciona con la presencia de **anti-topo I**, lo cual sugiere que un mecanismo inmunológico común que media la producción de fibrosis y de neoplasia pulmonar.

**E. Anticuerpos anti-firilarina (anti-U3-nRNP) (4-25%):** imagen homogénea a granular en acúmulos nucleolares de las células en metafase. En las células en mitosis, el antígeno permanece asociado con el material cromosómico condensado. La **firilarina** es una proteína básica con 6 subunidades proteicas. Está involucrada con la maduración del pre-ARNr, formación de las subunidades ribosómicas y ensamble de los ribosomas. El nombre de **firilarina** fue derivado de su localización en el componente denso **firilar** del nucléolo observado por microscopía electrónica.

**F. Anticuerpos anti-ARN polimerasa I, II y III:** nucléolo con *teñido moteado*, con 10-20 motas irregulares a lo largo de la placa metafásica en las células en división. Los antígenos son las 3 clases de **ARN p (I, II Y III)**.

- ARN p I: precursores de ARN ribosomal en el nucléolo.
- ARN p II: precursores de ARNm y ARNs nucleares.
- ARN p III: ARNs (incluye ARNs ribosomales).

Estos anticuerpos están asociados con *formas cutáneas en ES* y con enfermedad más severa. Son altamente específicos. Hay una prevalencia de complicaciones en órganos internos, principalmente en corazón y riñón. El ARN polimerasa III se considera marcador predictor de crisis renal.

**G. Anticuerpos anti- $\Phi$ b:** imagen con *tinción nucleolar*. Antígeno: compuesto de ARNs y varias proteínas.

- **CREST: 8-29%.**
- *ES forma difusa: 1-7%.*

**H. Anticuerpos anti-Pm/Scl (3-6%):** imagen: *débil teñido homogéneo nucleoplásmico, con fuerte nucléolo homogéneo*. Antígeno: localizado en los componentes granulares del nucléolo. Comprende por lo menos 10 polipéptidos. Esclerodactilia-Fenómeno de Raynaud-Calcinosis. Telangectasias-artritis. Sobrevida a los 10 años: 100 %.

**I. Anticuerpos anti-NOR-90:** imagen: *moteado nucleolar* en células en interfase y un número limitado de motas en metafase de las células en división. Antígeno: los anticuerpos están dirigidos contra el **NOR-90** (región del organizador nucleolar).

**J. Anticuerpos anti-Ku:** imagen: *nucléolo homogéneo, nucleoplasma moteado fino a homogéneo, negativo* en la zona cromosómica de las células en metafase. Antígeno: 2 proteínas en un heterodímero que une ADN con un posible rol en la activación transcripcional, replicación del ADN y proliferación celular.

- **ES: 1-14%.**
- **PM/ES: 25-35%.**
- *Hipertensión pulmonar primaria: 23%.*
- *Hipertensión pulmonar secundaria: 4%.*
- **LES: 19%.**

**K. Anticuerpos anti-centríolo (ACA):** imagen: *puntos discretos fluorescentes a cada lado de los polos celulares en metafase y adyacentes en interfase*. Se detecta en *enfermedades reumáticas no específicas, fenómeno de Raynaud, esclerodermia e hipertiroidismo*.

**L. Anticuerpos anti-U1-RNP:** imagen: *moteada gruesa nucleoplásmica, con tinción negativa de los nucléolos y la placa metafásica cromosómica negativa*. Antígeno: grupo de cadenas proteicas asociadas a ARN que intervienen en el procesamiento del ARNm.

- **EMTC: 95-100%.**
- **LES: 13-32%, asociado a lesiones discoides y úlceras orales, también a Raynaud.**
- **ES: 5-35%.**

En el **cuadro 40.2** se ubican las principales asociaciones clínico-serológicas en **ES**.

Cuadro 40.2 Asociaciones clínico-serológicas en ES según IFI			
Antígeno	Patrón: IFI	Frecuencia	Clínica
ATA-I	Moteado	10-40%	ES difusa
ARNp	moteado fino-nucleolar	4-25%	ES difusa
U3 RNP	Nucleolar	1-5%	ES difusa
Pm-Scl	Nucleolar	3-6%	Superpuestas
U1 RNP	Moteado	5-35%	Superpuestas
ACA	Centromérico	15-40%	Es limitada
Th/To	Nucleolar	1-7%	Es limitada

ATA: anticuerpos antitopoisomerasa; RNP: ribonucleoproteínas nucleolares; ACA: anticuerpos antinucleares; ARNp: anticuerpos ARN polimerasa; ACA: anticuerpos anticentrómero; IFI: inmunofluorescencia indirecta.

### 3. Anticuerpos en la polimiositis (PM):

#### - Anticuerpos específicos de miositis:

**A. Anti-sintetasas: ARNt sintetasas:** dirigidos contra enzimas ARNt sintetasas que se encargan de la síntesis de proteínas y se relacionan con miositis, enfermedad intersticial pulmonar, fenómeno de Raynaud, manos de mecánico, **fibre** y artritis (ej.: **PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS, Zo**).

**B. Anti-SRP:** miositis de mal pronóstico.

**C. Anti-Mi-2:** dermatomiositis.

**D. Anticuerpos anti-partícula de reconocimiento de señal (SRP):** se dirige contra el complejo citoplasmático de 6 proteínas y una molécula de ARN. Se encarga de translocación de proteínas del ribosoma al retículo endoplásmico y se relaciona con miositis necrotizante severa (5-10%).

**E. Anticuerpos anti-Mi-2 (proteína nuclear):** contra la proteína nuclear, que cumple función de remodelación de nucleosomas, se relaciona con importantes manifestaciones cutáneas (9%).

#### - Anticuerpos asociados a miositis:

**F. Anti-PM-Scl (8-10%).** PM asociada a esclerodermia.

**G. Anti-U1 y U2 RNP (5-10%):** sus antígenos son las proteínas nucleares que tienen por función la fragmentación del ADN. Aparece en PM, LES, EMTC, ES.

**H. Anti-SSA (Ro-60/Ro-52):** Sjogren (10-25%) y miositis leve (67-100%).

**I. Jo-1:** artritis simétrica en manos (90%), manos de mecánico (20%), Raynaud (20-50%), **fibre** (40-50%), neumopatía intersticial (70%).

**J. PL-7:** miositis severa (50%), artritis/artralgias (40-50%), **fibre**, neumopatía intersticial (90-100%).

**K. PL-12:** miositis, **fibre**, hipertensión pulmonar, neumopatía intersticial (90-100%).

**L. Anti-CADM-140:** dirigidos contra la proteína MDA5 cuya función es la regulación de respuesta del sistema inmune innata. Se ha relacionado con DPM amioipática o hipomioipática (50%), así como con enfermedad pulmonar intersticial.

**M. Anti-p155/140:** su blanco es la proteína anti-TIFI-gamma encargada de inhibir la transcripción (13-20%).

**N. Anti-MJ:** contra proteína nuclear NXP-2/MOCR3 que tiene por función el metabolismo de ARN y mantenimiento de la arquitectura nuclear. Se ve con formas juveniles (23%).

**Ñ. Anti-Ku.**

**O. Anti-SAE:** dermatomiositis (5%). Ver **cuadro 40.3**.

<b>Cuadro 40.3. Antígeno</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Clínica</b>
<b>Anticuerpos específicos de miositis:</b> <b>A. Antisintetasas (ARNt sintetetasas):</b> Treonil-ARNt sintetasa ( <b>PL-7</b> ) Alanil-ARNt sintetasa ( <b>PL-12</b> ) Isoleucil-ARNt sintetasa ( <b>OJ</b> ) Glicil-ARNt sintetasa ( <b>EJ</b> ) Asparaginil-ARNt sintetasa ( <b>KS</b> ) Fenilalanil-ARNt sintetasa ( <b>Zo</b> ) Asparragil-ARNt-sintetasa ( <b>KS</b> ) Glicil-ARNt-sintetasa ( <b>EJ</b> ) Tirosil-ARNt-sintetasa ( <b>YRS</b> )	30%	Fiebre, artritis, manos de mecánico, Raynaud, neumopatía
<b>B. Anti-SRP</b>	5-10%	Miositis, mal pronóstico
<b>C. Anti-Mi-2 (helicasas)</b>	5-15%	Dermatomiositis

El **cuadro 40.4** muestra los *anticuerpos asociados a miositis*.

<b>Cuadro 40.4: Anticuerpos asociados a miositis:</b>		
- <b>Anti-PM/Sci</b> (exosoma → ribosomas) - <b>Anti-RNP (U1 RNP)</b> - <b>Anti-SSA (Ro-60/Ro-52)</b>	8-10% 5-10% 10-25% 67-100%	Miositis, esclerodermia Miositis, LES, EMTC, ES Síndrome de Sjogren <b>Miositis leve, escasa atrofia</b>
<b>- Jo-1</b>	90% 20% 20-50% 40-50% 70%	Artritis simétrica en manos Manos de mecánico. Fenómeno de Raynaud Fiebre Neumopatía intersticial
<b>- PL-7</b>	50% 40-50 % 90-100%	Miositis severa, Artiritis/artralgias Fiebre, neumopatía intersticial
<b>- PL-12</b>	90-100%	<b>Miositis moderada, fiebre, hipertensión pulmonar,</b> neumopatía intersticial

La **figura 40.9** muestra los anticuerpos en polimiositis/dermatomiositis:

Anti-sintetasa	Artritis simétrica no erosiva (60 -100%)
Anti-JO-1 (75%)	Manos de mecánico (71%)
Anti-PL7	Neumopatía intersticial (50-100%)
Anti-PL12	Fenómeno de Raynaud (60-93%)
Anti-EJ	Fiebre (87%)
Anti-OJ	HLA-DR3, DQA 1*5'1 (20-25%) Inicio primavera
Anti- partículas de reconocimiento	Afección cardíaca. Baja respuesta a terapia (5%)
Anti- Mi-2	Dermatomiositis clásica, signo de Chal. HLA-DR7 Buena respuesta al tratamiento
Anti-Mas	Polimiositis en rabdomiólisis alcohólica
Anti-Fer	1%
Anti-K1	Polimiositis, neuropatía intersticial, Reynaud
MSA neg	Subgrupo heterogéneo. Autoanticuerpos específicos de miositis: negativos

Fig. 40.9 Anticuerpos en miositis/dermatomiositis (slideshare).

4. Anticuerpos en la enfermedad mixta del tejido conectivo (EMTC):

- **Anticuerpos anti-U1-RNP:** son la determinación analítica más específica de la EMTC y su detección es lo que nos hace sospechar la enfermedad. Inicialmente este anticuerpo se denominó antiENA, considerándose que reaccionaba con un antígeno nuclear extraíble sensible a la RNAasa.

5. Anticuerpos en el síndrome de Sjögren (SS) (Fig. 40.10):

En los pacientes con **síndrome de Sjögren** pueden detectarse otros acs

**Frecuencia aproximada de la detección de autoanticuerpos en los casos de síndrome de Sjögren**

Anticuerpo	Frecuencia
Anticuerpos antinucleares	95%
Factor reumatoide	75%
Anti-SS-A 60-	70%
Anti-SS-B 60-	70%

Anti SSA y SSB son acs anticitoplasmáticos que poseen una sensibilidad para este síndrome de 60 – 70%; su especificidad es baja, pues se ha asociado con 15-30% de los casos de LES, 10% de los casos de AR, vasculitis

Fig. 40.10 Anticuerpos en síndrome de Sjogren (slideshare).

- Anticuerpos SS-A (anti-Ro) (52%), o anti SS-B, (anti-La) (34%).
- Anticuerpos antinucleares (ANA) (85%).
- Factor reumatoide (FR) (48%).

#### 6. Anticuerpos en la artritis reumatoidea (AR) (cuadro 40.5)

Cuadro 40.5: Autoanticuerpos	Sensibilidad	Especificidad
Factor reumatoide (FR)	80%	85%
Anti-péptidos citrulinados	80%	95%
Anti-RA33	35%	96%
Anti-colágeno II	30%	NE
Anti-BiP	70%	90%
Anti-calpastatina	5-80%	96%
Anti-GPI	60%	70%
Anti-Ro	15%	NE
Anti-fosfolípidos	40%	NE
ANCA	0-60%	NE

#### 7. Anticuerpos en las vasculitis (fs. 40.11 y 40.12):

- **Tipo I vasculitis alérgica o anafixtica:** elevados niveles séricos y tisulares de IgE.

- **Tipo II citolítica:**

a. *Vasculitis mediadas por anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA): Granulomatosis de Wegener, poliangeítis microscópica y síndrome de Churg-Strauss.* Los ANCA son capaces de activar neutrófilos y células endoteliales.

b. *Anticuerpos anti-células endoteliales endoteliales (AECA):* pueden causar vasculitis por *daño directo o por activación del complemento.* Están involucrados en la **enfermedad de Behçet** (vasos de pequeño calibre) y en la **enfermedad de Takayasu** (vasos de gran calibre).

- **Tipo III** mediada por **inmunocomplejos:** el depósito de *inmunocomplejos* da lugar a la *activación del complemento* (C3-C5), que producen quimiotaxis de neutrófilos y liberación de enzimas proteolíticas que dañan la pared vascular. Es el grupo más amplio de vasculitis entre las que encontramos: **vasculitis leucocitoclástica cutánea, síndrome de Schonlein-Henoch y poliarteritis nudosa.**

- **Tipo IV** mediada por **LT:** se incluyen **vasculitis granulomatosas** que se caracterizan por la presencia de *granulomas* en la pared vascular inducidos por **LT (T<sub>H</sub>1)**, que secretan *interferon-γ* que provoca la acumulación de macrófagos. En este grupo de vasculitis se encuentra la **arteritis de la temporal.**




**Anticuerpos citoplasmáticos Anti-Neutrófilo (ANCA)**


- Los ANCA son anticuerpos IgG dirigidos contra antígenos situados en los gránulos de los neutrófilos.
- Su determinación mediante inmunofluorescencia indirecta (IFI) sobre neutrófilos fijados en etanol permite observar dos patrones:
  - Patrón citoplasmático (c-ANCA)
  - Patrón perinuclear (p-ANCA)

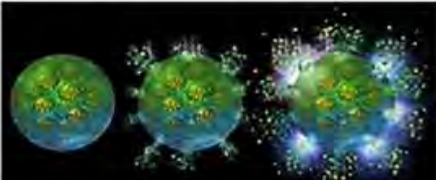


Merkel P, Monach P. Section 28. Cap.164 Systemic Necrotizing Arteritis  
 FITZPATRICK 8th edition

Fig. 40.11 Anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilo (ANCA) (slideshare).


**Anticuerpos citoplasmáticos Anti-Neutrófilo (ANCA)**


- c-ANCA se dirige contra Ag proteinasa 3 (PR3) → PAG
- p-ANCA se dirige contra Ag mieloperoxidasa (MPO) → PAM / CSS
- Anticuerpos contra la proteína-2 de la membrana lisosomal (LAMP-2)






Fig. 40.12 Anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilo (ANCA) (slideshare).

## Referencias

- Agmon-Levin N et al. International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 73:17-23, 2014.
- Anquetil C et al. Myositis-specific autoantibodies, a cornerstone in immune-mediated necrotizing myopathy. *Autoimmun Rev* 18(3):223-230, 2019.
- Cabiedes J, Núñez-Álvarez CA. Anticuerpos antinucleares. *Reumatol Clin* 6:224-30, 2010.
- Krause C et al. EUROPattern Suite technology for computer-aided immunofluorescence microscopy in autoantibody diagnostics. *Lupus* 24:516-29, 2015.
- Mahmud SA, Binstadt BA. Autoantibodies in the Pathogenesis, Diagnosis, and Prognosis of Juvenile Idiopathic Arthritis. *Front Immunol* 14;9:3168, 2019.
- Manual SER de las enfermedades reumáticas. Sexta ed. España: Elsevier SL; 2014.
- Martín-Nares E, Hernández-Molina G. Novel autoantibodies in Sjögren's syndrome: A comprehensive review. *Autoimmun Rev* 18(2):192-198, 2019.



- Melguizo Madrid E et al. Coexistence of anti-Jo1 and anti-signal recognition particle antibodies in a polymyositis patient. *Reumatol Clin* 15(6):e111-e113, 2019.
- Moghadam-Kia S, Aggarwal R, Oddis CV. Miositis in clinical practice-relevance of new antibodies. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 32(6):887-901, 2018.
- Moxey J et al. Significance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 14; 21(1):57, 2019.
- Oliva Menacho JE et al. Staining of antinuclear antibodies and antibodies against removable nuclear antigens in connective tissue diseases. *Allergol Immunopathol (Madr)* 14, 2019. pii: S0301-0546(19)30105-3. doi: 10.1016/j.aller.
- O'Sullivan M, McLean-Tooke A, Loh RK. Antinuclear antibody test. *Aust Fam Physician* 42:718-21, 2013.
- Satoh M, Vázquez-del Mercado M, Chan EK. Clinical interpretation of antinuclear antibody tests in systemic rheumatic diseases. *Mod Rheumatol* 19:219-28, 2009.
- Stochmal A et al. Antinuclear Antibodies in Systemic Sclerosis: an Update. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019 Jan 3. doi: 10.1007/s12016-018-8718-8.
- Volkmann ER, Taylor M, Ben-Artzi A. Using the antinuclear antibody test to diagnose rheumatic diseases: When does a positive test warrant further investigation? *South Med J* 105:100-4, 2012.

GENÉTICA Y TERAPIA GÉNICA EN LAS CONECTIVOPATÍAS

La **Genética** médica es la rama de la Medicina que se ocupa del diagnóstico, tratamiento y prevención de las enfermedades.

El ADN es la base de la expresión de la información genética. En la **figura 41.1** se señala: **célula** → **núcleo** → **fibra de ADN (nucleótidos)** que envuelve las **8 histonas** → **cromosoma**.

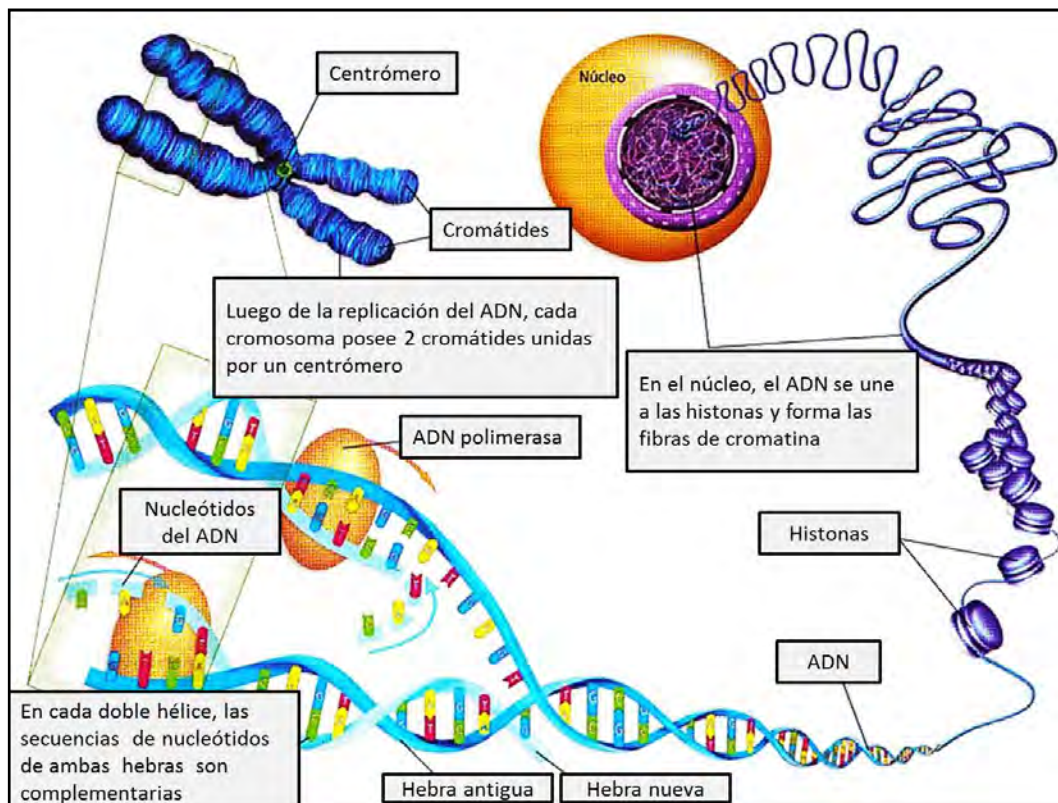


Fig. 41.1 Núcleo, histonas, ADN, cromosomas (slideplayer).

La información está codificada dentro de los **cromosomas**. Las regiones del cromosoma que definen proteínas se denominan **genes** y se hallan en *sitios específicos de los cromosomas*. La información codificada del **ADN** es copiada a un **ARN** en un proceso de **transcripción** y es transportada fuera del núcleo hacia los **ribosomas**, donde se *decodifica* para generar una *secuencia específica de aminoácidos*, en un procedimiento denominado **traducción**. El orden es: célula: **ADN nuclear (replicación): cromosomas, genes** → **transcripción: ribosomas (citoplasma): ARN (replicación)** → **traducción** → **proteína**.

El **gen** es una unidad heredable o **genotipo** que puede mutar y ocasionar cambios en los rasgos o **fenotipo**. Se lo ubica en un lugar o **locus** dentro del cromosoma. El **gen** es un segmento de ADN que contiene una **unidad de transcripción** y sus **secuencias reguladoras (promotor)** que pueden ser **traducidas** en una **secuencia polipeptídica**. Cada gen comprende **exones traducibles** e **intrones no traducibles**, una **región anterior** no traducible (SANT), una **región posterior** (SPNT), una **región promotora** cercana e **intensificadores** o **silenciadores** más lejanos. Las **mutaciones** son cambios permanentes de la información contenida en el ADN que se producen por errores en el proceso de replicación, que se acelera por radiaciones ionizantes o diversos químicos. Existen sofisticados **mecanismos de reparación del ADN**.

El **análisis de los cromosomas y sus genes** ha influido en gran medida en el diagnóstico y el tratamiento de las conectivopatías (**fig. 41.2**).

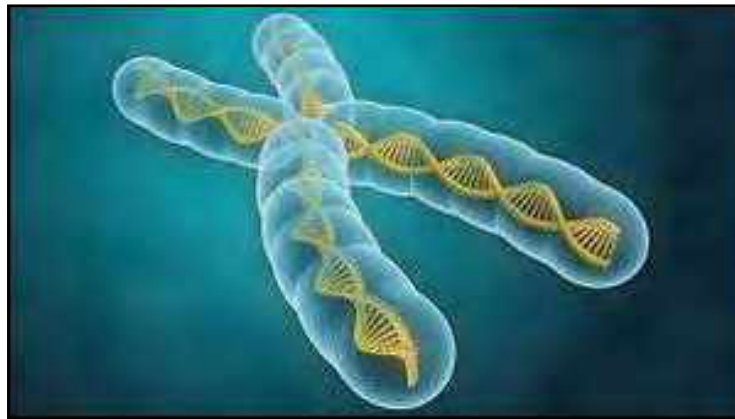


Fig. 41.2 Cromosoma y genes (abc.es).

Las **histonas** octaméricas son proteínas que rodean al ADN y **gobiernan la expresión de los genes**, pues sus **colas proteicas catalizan una gran variedad de adiciones químicas**, como los grupos metilos que **determinan si el gen ha de ser silenciado o expresado** (**fig. 41.3**).

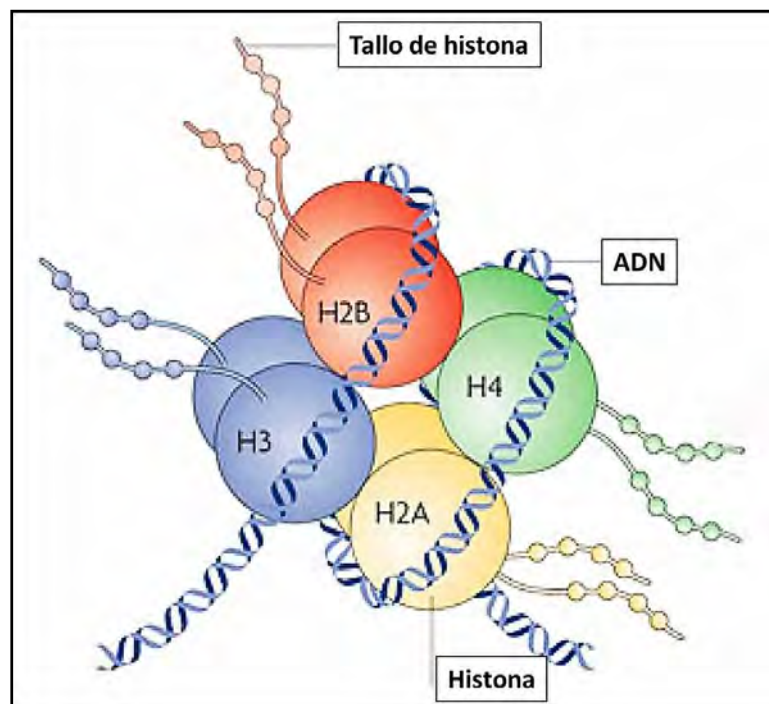


Fig. 41.3 Histonas octaméricas (IRB).

El *genoma nuclear* contiene 99% del ADN celular, con 3.000 Megabases (Mb) que se reparten entre 46 *cromosomas* (44 autosomas y 2 cromosomas sexuales: X-Y). El número de *genes* que contiene el genoma nuclear humano se estima en un rango de 30.000 a 150.000. Los *genes* presentan *dos cadenas (doble hélice) de ADN* compuestas por *nucleótidos*: fosfato, desoxirribosa, bases nitrogenadas: *adenina (A)*, *guanina (G)*, *citocina (C)*, *timina (T)*. Los humanos somos idénticos en un 99,8%.

El ADN se halla empaquetado formando una compleja estructura dinámica nucleoproteica denominada *cromatina*, cuyo estado de condensación tiene gran variación a lo largo del ciclo celular. Las *histonas* (H1, H2A, H2B, H3, y H4), son los principales componentes proteicos de la cromatina. En la estructura de un cromosoma se evidencian distintos niveles de compactación de un cromosoma humano sobre la base del superenrollamiento del eje del ADN alrededor de *octámeros de histonas*. Estas unidades estructurales o *nucleosomas* forman un primer nivel de estructura en forma de collar de cuentas, que a su vez se enrolla sobre un nuevo eje imaginario formando las *frmas*. Los pliegues de estas *frmas* introducen sucesivos grados de compactación de un cromosoma hasta un valor máximo alcanzado en la etapa de la metafase. Si el ADN del cromosoma humano no se encontrara compactado, mediría 8,5 cm, longitud que supera decenas de miles de veces las dimensiones de una célula.

Luego de la *secuencia genómica* hay que pasar al conocimiento de los *productos que sintetizan esos genes*. Se pasa del *genoma* al *proteoma*: análisis de las proteínas expresadas en los diferentes tipos de células. En agregado, el *genoma mitocondrial* humano está definido en un mínimo porcentaje de *ADN circular* bicatenario que regula ARN y proteínas de la cadena respiratoria.

El *código genético* es la convención por la cual una señal informativa se transforma en otra señal y consiste en *tripletes de bases* de ácido nucleico que contienen la información necesaria para la ubicación de un aminoácido en una molécula de proteína. Un *codón* es un triplete de *ARN mensajero (ARNm)* que es reconocido por un *anticodón* de *ARN de transferencia (ARNt)*. Los genes humanos pueden estar en la cadena *positiva* (sentido 3' a 5' desde el extremo del brazo corto del cromosoma) o en la *negativa* (sentido 5' a 3' desde el extremo del brazo largo del cromosoma).

El **Proyecto Genoma Humano** (HGP) fue iniciado en 1990 y el primer borrador de la secuencia nucleotídica prácticamente completa fue publicada en 2001. El HGP fue declarado completo en abril de 2003 al disponer del 99% de la secuencia con una precisión de 99,99%. El genoma de *Homo sapiens* comprende la secuencia de ADN contenida en 23 pares de cromosomas en el núcleo de cada célula humana diploide: 22 autosomas y un par determinante del sexo (XX: mujeres y XY en varones).

Las alteraciones congénitas se clasifican en:

- Morfológicas (malformaciones).
- Funcionales (hipoacusia, ceguera, metabolopatías).
- Aisladas, múltiples (síndromes, asociaciones, secuencias).

#### **Etiología:**

- *Genéticas* (monogénicas) (5-8%).
- *Cromosómicas* (10%).
- *Ambientales* (teratogénicas) (7%).
- *Multifactoriales* (genes + ambiente) (25%).
- *Desconocidas* (50%).

#### **Enfermedades genéticas:**

##### **A. Herencia monogénica:**

**1. Autosómica dominante (AD):** la mutación está presente en un autosoma y sólo es necesario que uno de los alelos del individuo esté mutado (heterocigota) para que se manifieste la enfermedad. En ocasiones puede manifestarse en diversos sistemas del cuerpo y de manera tan variada que resulta muy difícil asociar los distintos defectos a una única mutación. A este fenómeno se lo conoce como *pleiotropía*. La penetrancia habla de la presencia de la mutación en el heterocigota y su manifestación clínica, en cuyo caso hablamos de penetrancia completa.

**2. Autosómica recesiva (AR):** la mutación génica está presente en un autosoma, y es necesario que sea homocigota, para que la enfermedad se manifieste. La condición de heterocigota no es suficiente y sólo lo hace portador de la enfermedad.

**3. Ligada al cromosoma X:** en la enfermedad ligada al X dominante, la mutación se ubica en un cromosoma X.

**4. Herencia mitocondrial:** hay un aporte desigual de genes mitocondriales al cigota que los recibe enteramente de su madre. Las mitocondrias del cigota proceden del óvulo, por lo que sólo las mujeres transmiten las lesiones en el ADN mitocondrial, pudiendo padecer las enfermedades derivadas de ellas ambos sexos por igual. El ADN mitocondrial tiene 16.569 nucleótidos en una molécula circular. Codifica para unos 13 polipéptidos de la vía generadora de ATP de la mitocondria para la fosforilación oxidativa, funcionalmente implicados en la *cadena de transporte electrónico de la respiración aerobia*, junto con ARN ribosómico (rARN) 12S y 16S y 22 ARN de transferencia (tARN). Existe heterogeneidad de genomas mitocondriales en un mismo organismo, condición conocida como heteroplasmia: ej.: miopatía mitocondrial con fibras rojas estriadas.

**B. Enfermedades cromosómicas:** se producen por alteraciones en el número o en la estructura de los cromosomas. Por ser organismos diploides ( $2n = 46$ ) tenemos un juego cromosómico haploide de 23 cromosomas ( $n = 23$ ) proveniente de la madre y otro del padre. El set haploide presente en el óvulo y el espermatozoide se producen a partir de la meiosis femenina y masculina cuya primera división tiene justamente la misión de reducir el número cromosómico de ovo y espermatogonias ( $2n$ ) a la mitad. De esta manera, luego de la fecundación se forma la cigota con 46 cromosomas. Los cromosomas pueden ser definidos como estructuras nucleares que se hacen visibles al microscopio óptico durante la división celular. Están formados por ADN y proteínas de tipo histónico y no histónico que sufren diversos procesos de compactación durante la fase M del ciclo celular, logrando que de una hebra de ADN de 2 nm de espesor se obtenga una estructura cromosómica metafásica de 1400 nm.

El *cromosoma metafásico* está formado por dos cromátides hermanas unidas por una constricción primaria denominada *centrómero*, esencial en la segregación durante la mitosis y la meiosis, al cual se adosa un aparato proteico llamado cinetocoro cuya función es permitirle al cromosoma asirse a los microtúbulos del huso mitótico y migrar hacia los polos durante anafase para conformar una célula hija. Los extremos terminales del cromosoma se denominan *telómeros* y son los que le dan estabilidad al cromosoma. Los telómeros de los cromosomas están formados por varios miles de repeticiones de una secuencia corta de 6 pb (pares de bases). En cada ciclo celular se pierden entre 50-100 pb del ADN telomérico de cada cromosoma, pudiéndose estimar así el número de generaciones replicativas. Este acortamiento progresivo ha sido atribuido a la inhabilidad de la polimerasa de replicar en forma completa los extremos 3' del ADN cromosómico en cada fase S. La progresiva erosión de los extremos teloméricos a través de los sucesivos ciclos de replicación inhabilita a los cromosomas a proteger el ADN, permitiendo que se fusionen y produzcan rearrreglos que lleven a la célula a la muerte. La posición del centrómero permite clasificarlos en *metacéntrico*, *submetacéntrico*, *acrocéntrico* y *telocéntrico*. En el primer caso el centrómero se ubica en la mitad del cromosoma dejando dos brazos de igual tamaño. En el submetacéntrico, el centrómero se desplaza hacia uno de los extremos dejando así brazos de tamaños diferentes, uno más corto y otro más largo. En tanto, en los acrocéntricos el centrómero está casi finalizando el cromosoma dejando brazos cortos muy pequeños con tallo y satélites por un lado y brazo largo por otro.

- **Alteraciones cromosómicas numéricas: poliploidías y aneuploidías.** En las primeras el número cromosómico es múltiplo del set haploide ( $n$ ), es decir  $3n$  (triploidía, 69 cromosomas),  $4n$  (tetraploidía, 92 cromosomas), etc. Son incompatibles con la vida en línea pura y sólo sobreviven con graves distorsiones en forma de mosaico, entendido como la coexistencia en un mismo individuo de más de una línea celular. Las aneuploidías, en cambio, son modificaciones del número diploide,  $2n+1$  o bien  $2n-1$ , lo cual implica una trisomía del cromosoma que se adiciona (por ejemplo, trisomía 21) o la monosomía del cromosoma que falta (por ejemplo, monosomía X).

- *Alteraciones cromosómicas estructurales*: deleción, translocación, inversión, inserción, duplicación, isocromosoma de brazos cortos o largos, cromosoma en anillo.

**1. Artritis reumatoidea (AR)**: pertenece al grupo de *enfermedades multifactoriales*, en cuyo desarrollo influyen diversos factores ambientales y genéticos. Los estudios familiares indican que el desarrollo de la AR está fuertemente influenciado por el componente genético. Actualmente, se han descrito unos 100 genes asociados con susceptibilidad genética en la AR. Entre ellos, se encuentran genes que codifican para el **HLA de clase II** y varios genes no HLA, como **STAT4, CTLA4, TRAF1, PADI4, FCRL3, TNFIP3, TNF- $\alpha$**  y **ARN no codificantes: miR-146a y miR-4997-10**. Se ha estimado que la heredabilidad en la AR es del 60-70%. Entre estos genes se encuentran diversos alelos del *HLA de clase I, II y III, citoquinas, quimioquinas, moléculas de adhesión, metaloproteasas e integrinas*. En la **figura 41.4** se presenta el **cromosoma 6** y la región HLA (antígenos leucocitarios humanos).

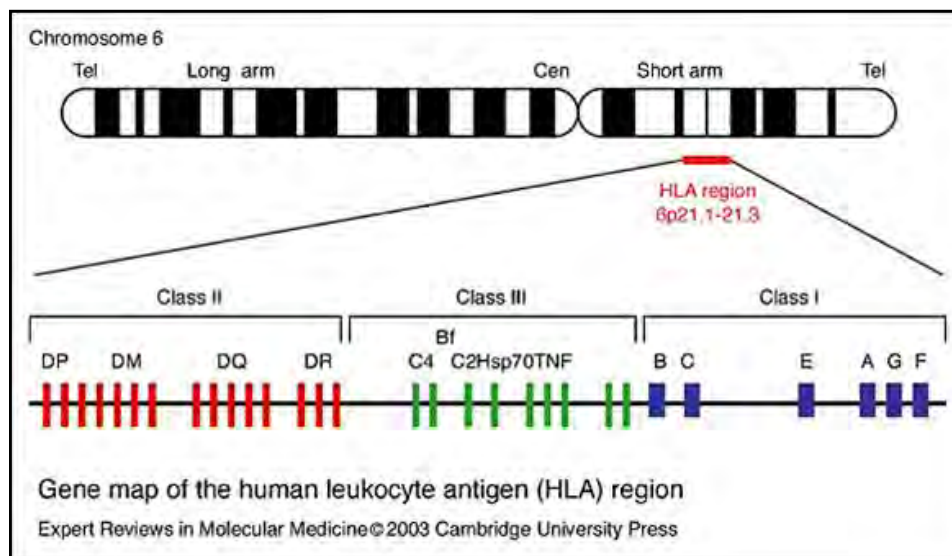


Fig. 41.4 Cromosoma 6 y región HLA (J. Pérez Bootello).

Predicción genética en AR: (figs. 41.5-41.6).

## Predicción genética en AR

- Concordancia gemelos monocigotos (12-15)/dicigotos (3.2)
- Contribución de factores genéticos en patogénesis de AR (60%)
- **Principal: HLA (40%)**
- Otros genes de susceptibilidad independientes del CMH, difíciles de identificar, debido a su extensa heterogeneidad genética
- Importancia de estudios inmunogenéticos según población estudiada
- HLA-DRB1\*0404 en LA
- Riesgo desarrollar AR por alelos EC alta (OR = 3.5)

Fig. 41.5 Predicción genética en AR (slideshare).



Fig. 41.6 Predicción genética en AR (slideshare).

#### Genes asociados a AR:

- **HLA de clase II:** es el principal factor de riesgo genético asociado a AR y se localiza en la citobanda 6p21. El **HLA-DRB1** contribuye en un 11% y los genes de **HLA-I** y **II** codifican para proteínas de superficie celular heterodiméricas y tienen como función primaria unirse a péptidos propios o extraños cortos para presentarlos a LT CD8+ y CD4+. Esto constituye un requerimiento indispensable para la formación del complejo trimolecular **péptido-HLA-receptor de células T (TCR)** que lleva a la activación de las células T. El 78% de los pacientes con AR fueron positivos al **HLA-DRw4** respecto a un 28% de los controles sanos.

- **PTPN22:** se localiza en la citobanda 1p13.3-13.1 y representa el segundo loci de susceptibilidad de mayor importancia que se asocia con la AR. Las alteraciones en las PTP provocan anomalías inmunológicas y diversas enfermedades humanas. El **PTPN22** (conocida también como proteína LYP), o proteína tirosina fosfatasa no receptor 22, pertenece a la familia de proteínas tirosina-fosfatasa (PTP), implicadas en la regulación negativa de la señalización. Las tirosina-quinasa y las PTP regulan la transducción de señales de un amplio grupo de procesos biológicos, incluida la respuesta inmunológica. Un estudio reciente muestra que el alelo T del SNP 1858 genera una pérdida de función y lleva a una expansión de LT y a una predisposición a desarrollar autoinmunidad.

- **PADI4:** localizado en la región 1p36, codifica para la enzima peptidil arginina deaminasa 4, que cataliza la conversión proteica de residuos de arginina a citrulina, generando proteínas. Esta enzima se ha observado sobreexpresada en el líquido sinovial y el tejido sinovial de pacientes con AR.

- **TRAF1C5:** codifica una proteína intracelular que media la transducción de señal del **TNF-α** y que está involucrada en la proliferación y activación de LT. Se localiza en 9q33-34. C5 es un miembro clave de la vía del complemento y se demostró que la inflamación sostenida se correlaciona con niveles aumentados de c5 en el líquido sinovial de los pacientes con AR.

- **CTLA4:** este locus se localiza en la región 2q33 y codifica para el antígeno 4 del LT citotóxico. La función de la proteína **CTLA4** es regular negativamente la activación de LT mediante dos mecanismos: la señalización negativa y el antagonismo competitivo de la vía de la coestimulación mediada por CD28/B7.

- **STAT4:** localizado en la citobanda genética 2q32.2, codifica para el factor de transcripción denominado transductor de señales y activador de la transcripción 4, el cual transmite señales inducidas por varias citoquinas (IL12, IL23, interferón 1). **STAT4** está implicado en la diferenciación y proliferación de células T<sub>H</sub> cruciales en el desarrollo de enfermedades inflamatorias crónicas y autoinmunes.

- **IRF5**: se localiza en la citobanda genómica 7q32, codifica para el factor regulador del interferón 5 (**IRF5**), que pertenece a la familia de factores de regulación del interferón. Entre sus funciones se encuentran regular el ciclo celular, la apoptosis y la respuesta inmunológica e inflamatoria mediante la inducción de diferentes citoquinas proinflamatorias, que son fundamentales en la fisiopatología de la AR.

- **TNFAIP3**: se encuentra localizado en el brazo corto del cromosoma 6, en la banda citogenética q23, codifica para la proteína 3 inducida por el **TNF- $\alpha$** . Su función es regular negativamente la señalización de NF- $\kappa$ B en respuesta a múltiples estímulos, e inhibe la inflamación y apoptosis inducida por TNF- $\alpha$ 77. Un estudio mostró la expresión de **TNFAIP3** en la membrana sinovial de humanos y en varios tipos celulares que desempeñan papeles importantes en la fisiopatología de la AR, como los sinoviocitos, los linfocitos y los fibroblastos. Estudios genéticos lo asocian a la AR.

- **TNF- $\alpha$** : es la citoquina multifuncional más importante en la AR. Esta proteína es producida por el gen **TNF- $\alpha$** , el cual se localiza en la banda citogenética 6p21. Esta citoquina regula diversos efectos biológicos, entre los que se incluyen los siguientes: expresión de diversos genes, como IL-1, IL-6, metaloproteasas y moléculas de adhesión, proliferación, regulación de la apoptosis, activación celular e inducción de anticuerpos, que se asocian con la inflamación, la destrucción del cartílago y la erosión del hueso de los individuos con AR. Se detectaron niveles elevados de **TNF- $\alpha$**  en células mononucleares, líquido sinovial, membrana sinovial, plasma y suero, respecto a individuos sanos.

- **miARN**: son **microARN** detectados en AR, neoplasias y enfermedades cardiovasculares. Se originan del ADN, como ARN no codificantes largos, y se denominan primarios (pri-miARN); posteriormente, diversas ARNsas en el núcleo producen miARN precursores de nucleótidos, y, finalmente, otras ARNsas localizadas en el citoplasma producen las formas maduras de los miARN. Regulan procesos inflamatorios, apoptóticos y de activación del sistema inmunológico.

- **Otros genes**: incluyen **CD28, CD40, FCGR3A, TYK2, IRAK1**, entre otros.

El **cuadro 41.1** resume los genes asociados a susceptibilidad en AR y su localización.

**Cuadro 41.1 Genes asociados a susceptibilidad en AR**

Gen	Localización
HLA-DRB1	6p21.3
PTPN22	1p13.3-13.1
TRAF1-C5	9q33-34
CTLA4	2q33
STAT4	2q32.2
IRF5	7q32
FCRL3	1q21-23
TNFAIP3	6q32
TNF- $\alpha$	6p21
miR-499	20q11.22
CD28	2q33
CD40	20q12-q13.2
FCGR3A	1q23
TYK2	19p13.2
IRAK1	Xq28



En la **figura 41.7** se muestran los alelos de susceptibilidad en AR y en **41.8** los alelos de protección.

## Alelos de Susceptibilidad

- **HLA-DR4** y AR: Formas severas
- Alelos HLA-DRB1, 5AA, Hipótesis del EC, desarrollo AR:
  - *Severa, Seropositiva, Erosiva*
  - *EAM*
- **Alelos HLA-DRB1, EC (+)**
  - *Asociados exclusivamente con AR/anti-CCP (+)*
- Producción de anti-CCP (HLA-DR4)
- EC Probablemente Factor de Riesgo más importante producción de anti-CCP en AR




Fig. 41.7 Alelos de susceptibilidad en AR (slideshare).

## Alelos de protección

- Ausencia de alelos considerados protectores
- Alelos HLA-DRB1
  - *DERAA, protección AR severa*
- **HLA-DRB1\*03**
  - *Asociado exclusivamente con AR/anti-CCP (-)*



Fig. 41.8 Alelos de protección en AR (slideshare).

### 2. Lupus eritematoso sistémico (LES) (fig. 41.9):

Como en todas las enfermedades multifactoriales, para la identificación de los genes involucrados en LES se han utilizado principalmente los estudios de ligamiento, asociación y expresión. El componente genético es importante ya que más de un 8% de las mujeres con LES tiene un familiar de primer o de segundo grado con la enfermedad. Los nuevos métodos de secuenciación del ADN genómico han permitido descubrir más de 3 millones de SNP (*Single Nucleotide Polimorphisms*) en el genoma humano.



Fig. 41.9 LES (Asoc. Lupus, Madrid).

En LES se detecta una gran heterogeneidad genética entre los diferentes grupos étnicos y los alelos de riesgo involucrados en la susceptibilidad tienen efectos más importantes en algunas poblaciones que en otras, por lo que los genes candidatos deben ser estudiados con detalle en cada población. Es una enfermedad recesiva con mutaciones en C1qA, C1qB ó C1qC - cromosoma 1p. Si la enfermedad es monogénica hay deficiencia hereditaria de C1q, mutación homocigótica del gen TRAP, mutación en el gen TREX-1 o deficiencia de otros componentes del sistema del complemento (C4). Más común es la combinación de variantes en varios genes. **Figura 41.10:** factores genéticos y ambientales en LES.

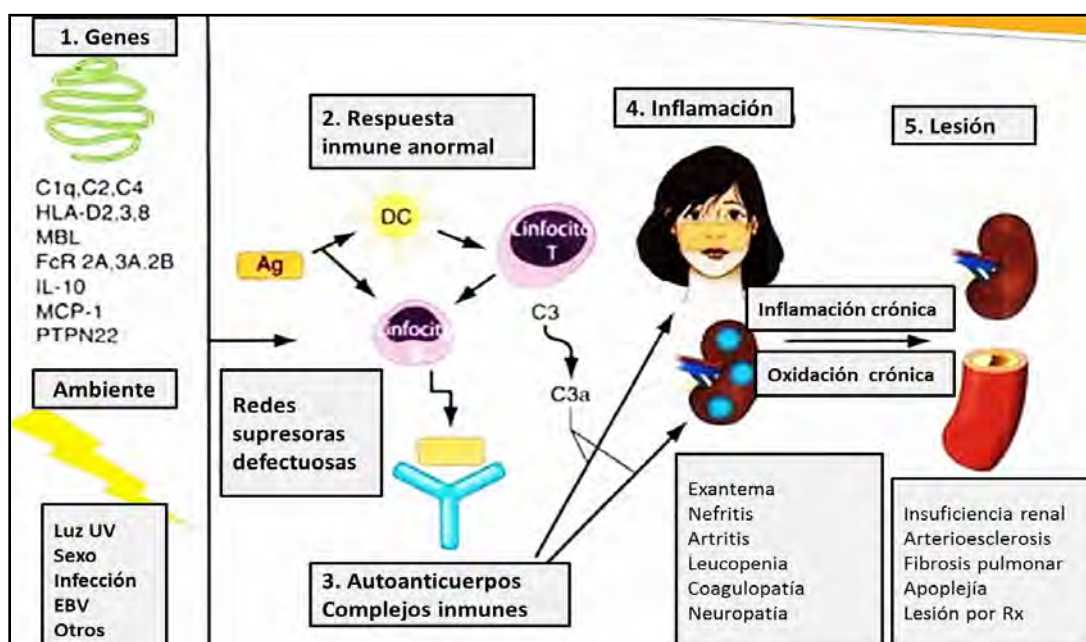


Fig. 41.10 LES (slideshare).

**Genes candidatos asociados a LES que codifican proteínas de:**

**a. Complejo principal de histocompatibilidad de clase II (HLA-II).** Los genes HLA tienen gran participación en la susceptibilidad a LES y un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmune. Es posible que diferentes patrones de expresión influyan en la regulación inmunológica (**Fig. 41.11**).

## Factores genéticos HLA-DR

Susceptibilidad genética

- Genes HLA II – Autoanticuerpos
  - HLA – DR3 · HLA – DQB1 · HLA – DR4
 

Acs Anti DNA
  - HLA – DR2 · HLA – DQ6 · HLA – DPB1
 

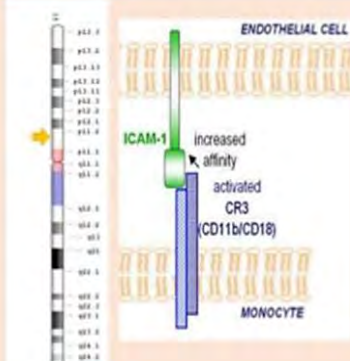
Acs Anti Sm – RNP
  - HLA – DR4 · HLA – DR7
  - HLA – DR3 · HLA – DR2 · HLA – B8
 

Anti Ro(SSA) – Anti La(SSB)

Fig. 41.11 Factores genéticos: HLA-DR (slideshare).

**b. Cascada del complemento (ITGAM):** codifica para la cadena  $\alpha$  de la integrina  $\alpha M/\beta 2$  y está asociado con: activación de leucocitos, adhesión de monocitos, macrófagos y granulocitos y captura de partículas cubiertas por el complemento. Se ha reportado que en neutrófilos de pacientes con LES los niveles de ITGAM son elevados, y ello correlaciona con mayor daño endotelial. Ver factores genéticos C3biR (CR3-CD11b/CD18) (Fig. 41.12).

## Factores genéticos – C3biR (CR3 - CD11b/CD18)



- Se encuentra en PMN, NKC, monocitos/macrófagos
- Reconoce ICAM-1 como molécula de adhesión
- Reconoce C3bi unido a detritus celulares, induciendo fagocitosis
- Gen ITGAM lo codifica (16p)
- Variaciones del gen ITGAM asociadas a IES (Ej. Rs1143679): resulta en disfunción de CR3

Fagerholm SC, et al. Lupus 2013;22:657-663

Fig. 41.12 Factores genéticos C3biR (CR3-CD11b/CD18) (slideshare).

**c. Activación de células B (FCGR2A).**

**d. Componentes de la vía de señalización del interferón de tipo I (IRF5, IRAK, TREX1 y TNFAIP3).** El IRF5 es miembro de la familia de factores de transcripción de los interferones de tipo 1 que regula la respuesta inmune e inflamatoria mediante la inducción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleuquina 12 (IL-12) e interleuquina 6 (IL-6), cuya sobreexpresión es una de las principales características del LES.

e. *Proteínas reguladoras de la transducción de señales en células B y T (BLK, BANK1, PTPN22, PDCD1 y CTLA4).* El **PDCD1** corresponde a la muerte celular programada que codifica un inmunorreceptor que pertenece a la misma familia de receptores coestimuladores CD28/CTLA4/ ICOS y juega un papel importante en el mantenimiento de la tolerancia inmune periférica. El **PTPN22** es otro de los genes y codifica para la proteína LYP, también llamada tirosina fosfatasa. El alelo 620W evita la formación del complejo LYP/Csk y, por lo tanto, inhibe la supresión de la activación de los LT, condición que puede resultar en una respuesta autoinmune.

- **NFR2:** codifica un factor de transcripción que se expresa en respuesta a agentes antioxidantes. Recientes estudios sugieren que la activación de este gen protege contra enfermedades como neoplasias, asma y LES.

- Factores genéticos TRL (figs. 41.13-41.14).

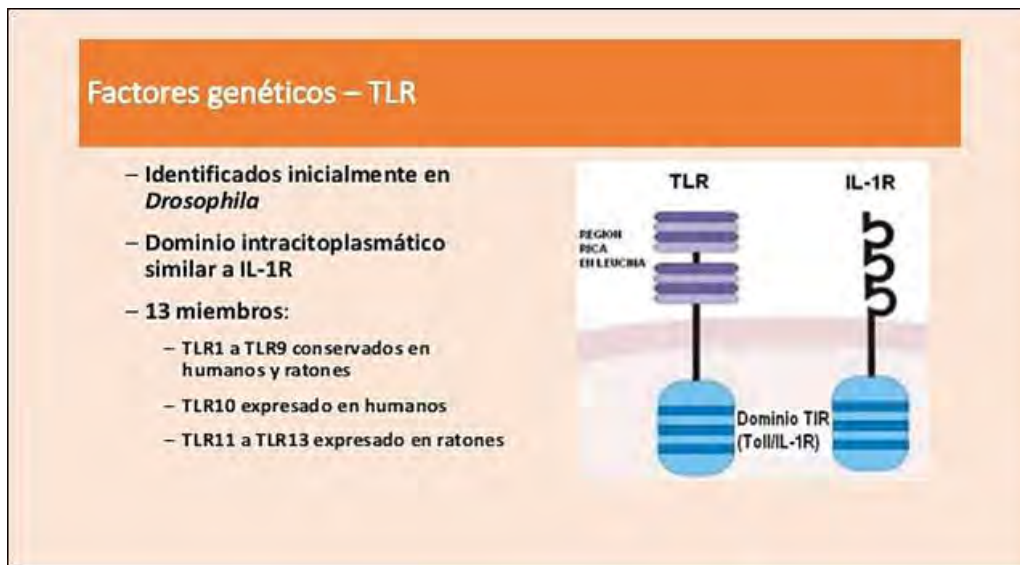


Fig. 41.13 Factores genéticos TRL (slideshare).

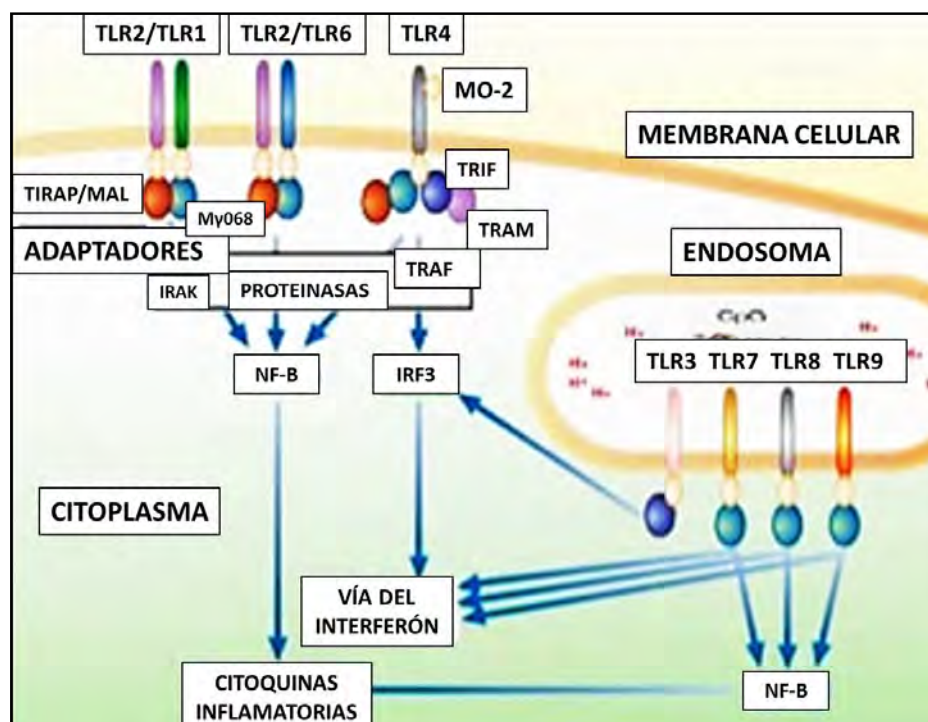
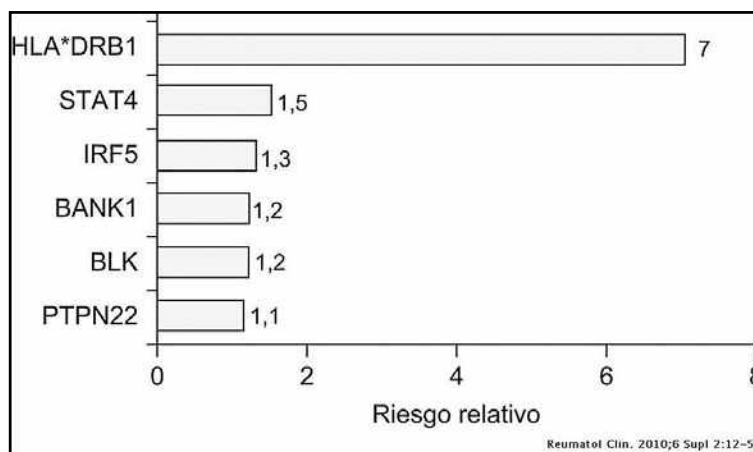


Fig. 41.15 Factores genéticos TRL (slideshare).

### 3. Esclerodermia (ES):

Se engloba dentro del grupo de enfermedades genéticamente complejas en las que se cree que la interacción entre factores ambientales y ciertos factores genéticos del individuo dan lugar al desarrollo de la enfermedad. Existe un riesgo relativo de padecer la enfermedad 5 veces mayor en hermanos de pacientes y 13 veces mayor en familiares de primer grado de pacientes con ES. Además, hay concordancia del 90% respecto a la presencia de autoanticuerpos específicos en gemelos monocigóticos.

En la **figura 41.16** muestra el riesgo génico relativo en la ES.



**Fig. 41.16** Riesgo génico en ES (Reumatol Clin).

#### Genes candidatos:

- **HLA-DRB**: confieren un alto grado de susceptibilidad a la ES. Además, también se ha sugerido estos alelos se asocian con la presencia de autoanticuerpos anti-topoisomerasa I (**Sc170**) en poblaciones de distinto origen étnico.

- **STAT4**: los LT de los pacientes con ES exhiben una expresión aumentada de marcadores de activación antigénica. La regulación de la actividad de los LT se hace por activación de la transcripción génica tras la estimulación por ciertas citoquinas. Los *traductores de señales y activadores de la transcripción (STAT)* son una familia de factores de transcripción dirigen la diferenciación de LT y determinan el patrón de producción de citoquinas. El gen **STAT4** se ha identificado en enfermedades autoinmunes como: AR, LES, síndrome de Sjögren y diabetes tipo 1.

- **Factores reguladores de la vía del interferón: IRF5**: en ES hay aumento de los niveles de expresión de genes inducibles por interferones tipo I. La expresión de los interferones tipo I está regulada por una familia de factores de transcripción conocida como *factores reguladores de interferón*. El **IRF5** se ha identificado como uno de los marcadores genéticos que determinan susceptibilidad a la ES.

- **La proteína tirosín fosfatasa: PTPN22**: los estudios aún no han logrado determinar claramente la relevancia del gen **PTPN22** en la predisposición genética a la ES.

- **Quinasa BLK**: la quinasa de LB (**BLK**), pertenece a la familia de las Src quinasas y es la única que se expresa en LB y timocitos y no en LT maduros. **BLK** activa la vía del factor nuclear kB, **NFkB**, con un papel en la señalización del receptor de las células B (**BCR**).

- **BANK1**: gen codificante de una molécula señalizadora específica de células B. **BANK1** es una proteína adaptadora que constituye un sustrato para la tirosín-quinasa Lyn, promoviendo así la fosforilación de los receptores del fosfoinositol-trisfosfato (IP<sub>3</sub>R).

#### 4. Púrpura de Schönlein- Henoch (HSP).

Es la forma más común de vasculitis sistémica de etiología desconocida.

- **HLA-DRB1**: detecta susceptibilidad a la HSP.

### 5. Granulomatosis de Wegener (GW):

A pesar de que no se han identificado mutaciones en un gen particular que estén asociados con la granulomatosis con poliangeítis, se han informado casos de varias personas dentro de la misma familia que tienen la enfermedad.

**Etiopatogenia:** multifactorial (figs. 41.17, 41.18):

- Factores genéticos (**HLA-DPB1**: aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad).
- Factores virales.
- Autoantígenos.

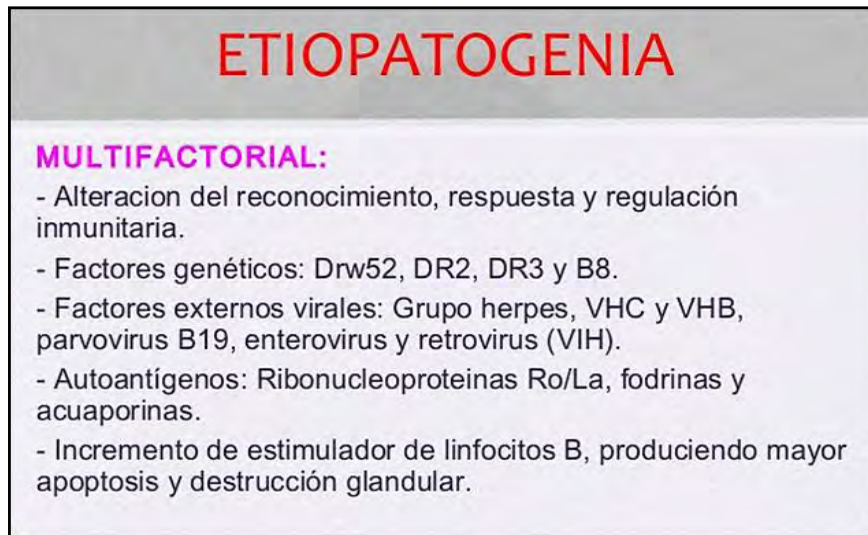


Fig. 41.17 Etiopatogenia de la GW (slideshare).

En las figuras 41.18-41.19 se enlazan factores ambientales, genéticos (HLADPB1), microbianos (staphilococo aureus) y autoanticuerpos (PR3-ANCA).

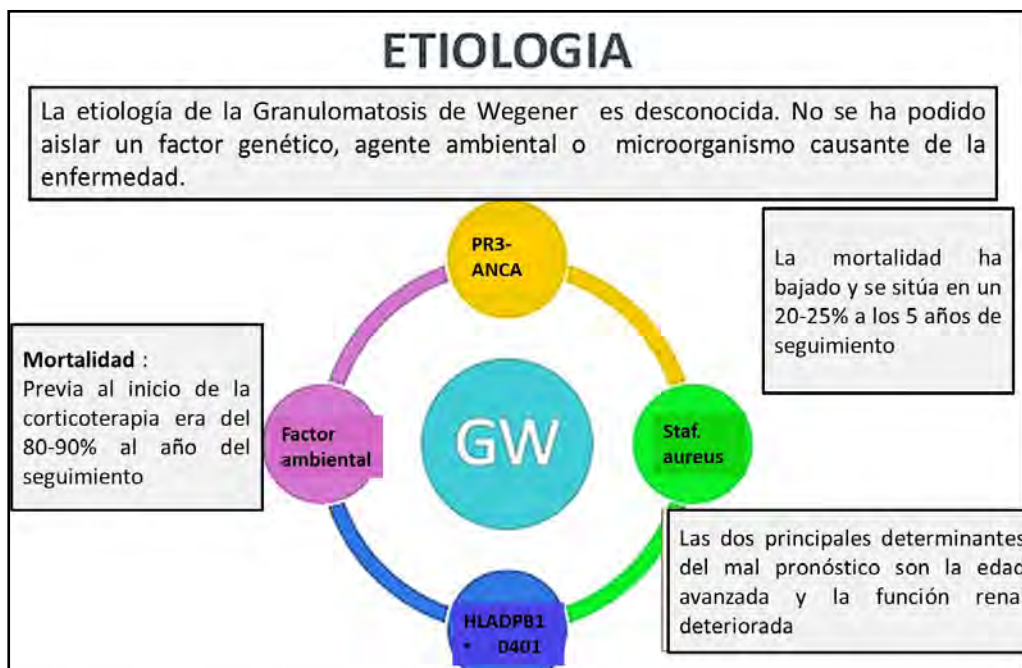


Fig. 41.18 Etiopatogenia de la GW (slideshare).

## 6. Síndrome de Sjögren-Larson (SSL)

El SS es una enfermedad autoinmune compleja que resulta de la interacción de *factores genéticos, epigenéticos y ambientales*. Se han establecido *genes polimórficos* que confieren *susceptibilidad genética* y por ende mayor riesgo de desarrollo de ES. El impacto de la herencia en un rasgo es cuantificable mediante la *concordancia* y la *agregación*. La concordancia es la frecuencia de un mismo rasgo en gemelos monocigotos, mientras que la agregación es el cociente entre la prevalencia de un rasgo en hermanos, y la prevalencia del rasgo en la población general. Existe un riesgo de desarrollo de SS siete veces superior en pacientes con familiares portadores de enfermedad autoinmune en comparación con aquellos individuos sin familiares con estas enfermedades. El **síndrome de Sjögren-Larsson (SLS)** es un trastorno neurocutáneo hereditario causado por mutaciones en el gen **ALDH3A2**, que codifica la aldehído deshidrogenasa (ALDH), una enzima que cataliza la oxidación del aldehído graso a ácido graso. Los pacientes afectados presentan ictiosis, retraso mental y diplejía espástica.

Se la considera una enfermedad autoinmune, con probable predisposición genética. Los virus sialotrópicos desencadenarían el síndrome.

Se lo liga al loci **HLA-DR3** y **DRW52**, así como **HLA-DQA1** y **HLA-DQB1**. En pacientes con anticuerpos **anti-SS-A** o **anti-SS-B** son frecuentes los alelos de **HLA-DQA1** y **HLA-DQB1** (Fig. 41.19).

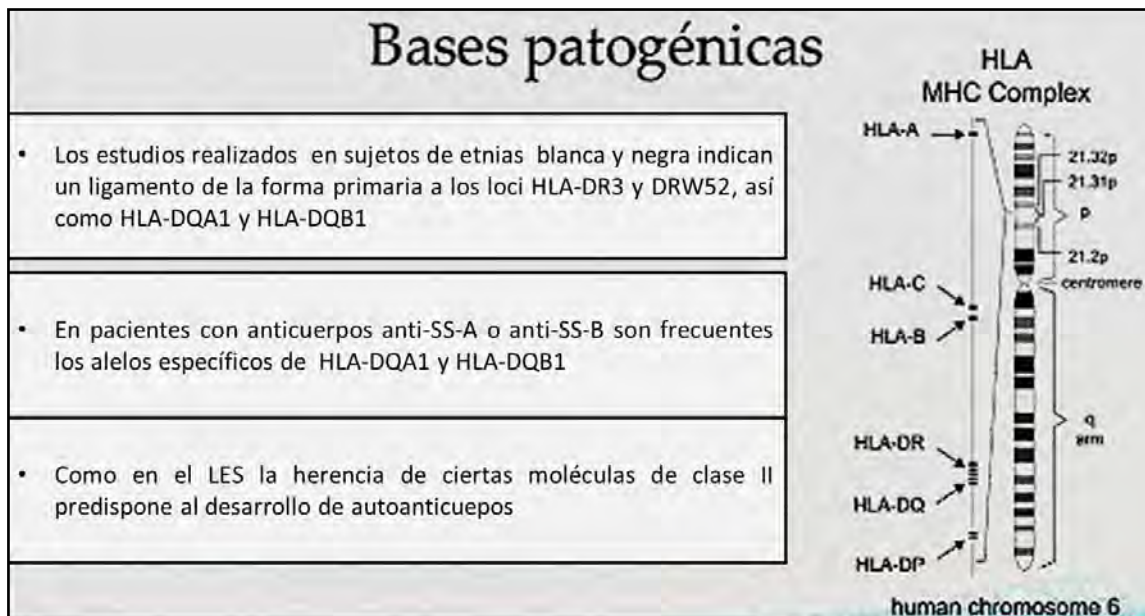


Fig. 41.19 Síndrome de Sjögren: patogenia (slideshare).

**1. GENES HLA:** ubicados en el brazo corto del cromosoma 6(6p21). Regulan proteínas que participan en la respuesta inmune.

a. *HLA clase I:* A, B, C.

b. *HLA clase II:* DR, DQ, DP (autoinmunidad).

c. *HLA clase III:* complemento, TNF, etc.

*Alelos de riesgo de susceptibilidad:* HLA II: DRB1\*03:01, DQA1\*05:01, DQB1\*02:01, AB1\*02:01. *Alelos protectores:* DQA1\*02:01, DQA1\*03:01 y DQB1\*05:01.

**2. GENES NO-HLA:** se dividen en tres grupos.

a. Genes implicados en la vía de señalización y activación del interferón (IFN).

b. Genes que regulan el funcionamiento de LB y producción de los autoanticuerpos.

c. Genes relacionados con apoptosis y respuesta inflamatoria asociada a la vía de señalización del **NF-κβ**.

**3. GENES POLIMÓRFICOS:**

**A. VÍAS ASOCIADAS AL IFN:** son proteínas involucradas en la activación del sistema inmune y actividades inmunomoduladoras. Existen tres tipos de interferones:

- **IFN $\alpha$**  (leucocitario).
- **IFN $\beta$**  (fibroblastos).
- **IFN $\gamma$**  (inmune).

Hay diferentes *polimorfismos* en genes que codifican para proteínas de las vías de señalización del **IFN: TYK-2 e IRF5**. El **IFN tipo I** desempeña un papel importante al inhibir la replicación viral, activar NK y células dendríticas.

a. Genes implicados en la vía de señalización y activación de **IFN**.

b. Genes que regulan el funcionamiento de células B y producción de autoanticuerpos.

c. Genes relacionados con apoptosis y respuesta inflamatoria asociada a la vía de señalización del **NF- $\kappa$ B**.

- **IFN tipo I:** desempeña un papel importante al inhibir la replicación viral, activar NK y células dendríticas, además de reforzar la respuesta a anticuerpos.

- **TBK 1:** esta quinasa cumple un papel fundamental en la regulación de respuesta inflamatoria frente a agentes externos. Luego de que se produce una activación de los receptores tipo Toll por virus o bacterias, esta quinasa se asocia con TRAF3 y TANK, fosforilando factores de regulación del interferón principalmente IRF3 y IRF7, así como de la proteína DDX3X. Esto permite la homodimerización y translocación nuclear de los factores de regulación de interferón, permitiendo la activación transcripcional de genes proinflamatorios principalmente IFN  $\alpha$  e IFN  $\beta$ .

- **IRF5:** factor de transcripción que participa en la activación mediada por virus del sistema inmune, modulación del crecimiento celular, diferenciación y apoptosis. Actúa junto con el **IFN tipo 1**, para la expresión de citoquinas proinflamatorias (**IFN  $\alpha$** ). Es un gen situado en el brazo largo del cromosoma 7, ubicado en la posición 7q32. Se han descrito diversos *polimorfismos* de nucleótido simple asociados al SS, aunque no específicos de la enfermedad.

- **STAT4:** factor regulador de transcripción de la inmunidad adaptativa, involucrado en la traducción de **IL12-IL23** e **IFN tipo I**, señalización de **IL-13**; además de la diferenciación de **Th**, participa en la activación de monocitos y promueve la secreción de **IFN tipo II** por parte de los LT helper 1 y es regulador de la diferenciación de dichos LT helper. Se localiza en el brazo largo del cromosoma 2, ubicado en la posición 2q32.2 - q32.3. Mutaciones en este gen se han asociado a un mayor riesgo genético para el desarrollo de SS, sin embargo, los *polimorfismos* en este gen no son específicos, se han visto también asociación con LES y AR.

- **IL12A:** citoquina que codifica la subunidad p35 que forma un heterodímero de **IL12**, induciendo la diferenciación de los LT a **Th** a través del **STAT4**. Promueve la respuesta inmune a través de la producción de **IFN $\gamma$**  por LT helper y NK. Gen situado en el brazo largo del cromosoma 3, ubicado en la posición 3q25.33. No se ha establecido asociación clara con el SS.

- **Otros genes relacionados con la vía del IFN: PTPN22:** expresado en los tejidos linfoides, codifica para Lyp, una fosfatasa intracelular linfocítica específica, implicada en respuesta adaptativa con la inhibición de la señalización del TCR y BCR e innata por la producción de células mieloides a través del IFN tipo I que participa en la vía de señalización del receptor de LT. El gen está situado en el brazo corto del cromosoma 1, ubicado en la posición 1p13.2.

- **IRF8:** situado en el brazo largo del cromosoma 16, ubicado en la posición 16q24.1. Es un factor que se une a la región reguladora de **IFN tipo I** y de los genes asociados al HLA. Este es un regulador negativo de células del sistema autoinmune, participa en la diferenciación de células dendríticas (CD8).

**B. VÍAS ASOCIADAS A CÉLULAS B: BLK:** miembro de la familia de tirosina quinasa, implicado en la señalización y diferenciación de los LB, se ha encontrado un *polimorfismo* común FAM167A, que predispone para la aparición de LES, esclerosis sistémica, AR y SS. Gen situado en el brazo corto del cromosoma 8, ubicado en la posición 8p23-p22.

- **CXCR5:** proteína de membrana presente en LB de memoria y LT helper, actúa como receptor quimioatrayente de LB. Gen situado en el brazo largo del cromosoma 11, ubicado en la posición 11q32.3.



- **GTF2I** (*factor de transcripción general 21*): gen situado en el brazo largo del cromosoma 7, ubicado en la posición 7q11.23. Este gen presenta un polimorfismo intrónico C/T (rs117026326), asociado al SS únicamente en población asiática. Codifica un factor de transcripción implicado en la señalización de LT y activación de la transcripción de inmunoglobulinas de cadena pesada posterior a activación de LB.

- **OX40L/TNFSF4**: factor de necrosis tumoral de la familia ligando, que es expresado en células dendríticas, endoteliales activadas y en la superficie de LB. Está ubicado en el brazo largo del cromosoma 1 en la posición 1q25.

- **BAFF**: pertenece a la familia del factor de necrosis tumoral. Este es un activador de LB, el cual se ha visto asociado a un incremento en anticuerpos séricos y en glándulas salivales de pacientes con SS; su expresión es dependiente del **IFN tipo I** a nivel de monocitos y epitelio glandular. Se cree que BAFF disminuye el umbral de supervivencia celular mediada por el receptor de LB, permitiendo a células reactivas escapar de la apoptosis. Se encuentra en pacientes con SS y LES, con niveles altos de IgG sérica, anti-SSA y anti-SSB.

**C. VÍAS ASOCIADAS AL NF- $\kappa$ B: TNIP1**: de este gen no se ha establecido una función específica, sin embargo, se ha visto que codifica la proteína de unión A20, la cual regula la activación del **NF- $\kappa$ B**; y se une al **TNFAIP3**, que suprime la apoptosis mediada por TLR por regulación negativa del **NF- $\kappa$ B**. Se ubica en el brazo largo del cromosoma 5, ubicado en la posición 5q33.1.

- **Otros genes relacionados con la vía de células B: EFB1** (*factor temprano de células B*): se ha visto en pacientes de origen escandinavo, en donde se cree que variantes en este gen pueden estar asociadas a alteración en la diferenciación de LB, aumentando el riesgo de SS. Se han encontrado variantes en **TNIP1** asociadas a un aumento de riesgo de AR, LES, psoriasis y SS.

- **TNFAIP3**: codifica la proteína A20 y controla la inflamación y apoptosis a través **NF- $\kappa$ B**, además de controlar su activación. Gen situado en el brazo largo del cromosoma 6, ubicado en la posición 6q23. La presencia del polimorfismo rs2230926, ubicado en el exón 3 del TNFAIP3, el cual cambia la fenilalanina por cisteína en la posición 127, se ha asociado con mayor riesgo de LES, AR, diabetes tipo 1 y SS.

- **IKKBK**: participa en la vía de señalización y activación de **NF- $\kappa$ B**, la cual es activada por estímulos de provenientes de citoquinas inflamatorias, agentes externos (bacterias o virus) y daños celulares.

- **TRAF2**: regula la activación del **NF- $\kappa$ B** y **JNK**. Regula la supervivencia celular y apoptosis. Tiene actividad de ubiquitina proteína ligasa E3 y promueve la ubiquitinación de proteínas diana.

- **TRAF6**: ubiquitina ligasa que media la síntesis de cadenas de proteínas **Lys-63**. Activa **NF- $\kappa$ B** y **JUN**. Participa en la maduración y activación de las células dendríticas y reprime la transactivación en LB.

- **IKBKE**: activador del **NF- $\kappa$ B**, **IRF3** y de *genes proinflamatorios y antiapoptóticos*, generando inflamación y conservación celular. Gen situado en el brazo largo del cromosoma 1, ubicado en la posición 1q32.1. Se ha asociado únicamente los polimorfismos de nucleótido simple en este gen como factor de riesgo para SS.

- **Otros genes asociados, no relacionados con la vía del IFN, células B o NF- $\kappa$ B:**

- **CTLA4**: situado en el brazo largo del cromosoma 2, ubicado en la posición 2q33.2. Este gen tiene como función la regulación negativa de la respuesta inmune mediana por LT y citoquinas, además de la apoptosis de LT activados. La presencia de los haplotipos **CTLA4+49G/A** y **CT60** en este gen, se han asociado con un aumento en la susceptibilidad para el desarrollo del SS y LES.

### TERAPIA GÉNICA:

En la medicina del siglo XXI, aparece la posibilidad de la utilización de células hematopoyéticas o “madre” adultas para el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Existen expertos que hacen un llamado a la cautela, para no provocar falsas esperanzas de regeneración en padecimientos diversos y sugieren esperar estudios controlados para separar el mito de la realidad.

Con la idea de que el sistema inmune puede ser *reeducado*, la aplicación de inmunoterapia con anticuerpos antilinfocito y quimioterapia en altas dosis, seguido por infusión de células madre autólogas, promete obtener mejoría duradera y posible curación en pacientes con autoinmunidad grave. Se ha uti-

lizado este tipo de tratamientos en enfermos con lupus, esclerodermia, artritis reumatoide, enfermedad de Crohn y diabetes mellitus tipo I, entre otras.

#### **Esclerodermia (ES):**

**Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas** (TCMH, por sus siglas en inglés), incluye quimioterapia y radiación corporal total para destruir la médula ósea seguidas de un trasplante de células madre sanguíneas propias de la persona para reconstituir la médula y el sistema inmune.

La esclerodermia se caracteriza por el endurecimiento de la piel y los tejidos conectivos. La esclerodermia sistémica difusa es una forma grave que también afecta a los órganos internos. Las opciones de tratamiento son limitadas. Las personas con la patología pueden tomar medicamentos antirreumáticos e inmunosupresores. Los hallazgos indican que someterse a un trasplante de células madre para la esclerodermia grave plantea más riesgos a corto plazo, pero ofrece mayores ganancias a largo plazo que el tratamiento con ciclofosfamida.

#### **LES:**

El *trasplante alogénico de células madre mesenquimatosas (MSC)*, ubicadas principalmente en la médula ósea adulta, se ha convertido recientemente en una terapia prometedora para pacientes con lupus eritematoso sistémico (LES). Su bajo potencial inmunogénico, así como sus efectos en las respuestas inmunes, hacen que sean una herramienta terapéutica para las enfermedades autoinmunes. Recientemente, se ha demostrado que las MSC muestran profundos efectos inmunosupresores en diversas células inmunes y, por lo tanto, se consideran un nuevo paradigma terapéutico para las enfermedades autoinmunes.

Las MSC son un tipo de célula madre multipotente que puede modular de manera eficiente las respuestas inmunes innatas y adaptativas, sin embargo, las de los pacientes con LES no logran mantener el equilibrio de las células inmunes, lo que se debe en parte a los antecedentes genéticos anormales. Aclarar los factores genéticos asociados con la disfunción del MSC puede ser útil para delinear la patogénesis del LES y proporcionar nuevos objetivos terapéuticos.

Las MSC participan en la inhibición de la proliferación, diferenciación, producción de anticuerpos y apoptosis de células B. Se ha demostrado que las MSC estimuladas con IFN- $\gamma$  y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) tienen efectos reguladores mejorados en las células B. A través de la muerte programada 1 (PD-1) y la interacción del ligando de muerte programada 1 (PDL-1), IFN- $\gamma$  puede aumentar la cantidad de PDL-1 en las MSC para inhibir la proliferación y diferenciación de las células B. Mientras tanto, el ligando 2 de motivo de quimioquina CC derivado de MSC (CCL2) también está implicado en la proliferación de células B, la diferenciación de células plasmáticas y la generación de inmunoglobulinas a través de la inactivación del transductor de señal y el activador de la transcripción 3 (STAT3) y la inducción de la proteína CCL2 se consideró originalmente como una quimioquina proinflamatoria que ayuda a reclutar monocitos o macrófagos en áreas de inflamación.

Las MSC muestran una capacidad inmunosupresora deteriorada no sólo para la inmunidad adquirida sino también para la inmunidad innata. Muchos factores genéticos pueden contribuir a la disfunción de las MSC. La delimitación del mecanismo genético puede no sólo ser útil para aclarar la patogénesis de la enfermedad, sino también beneficiosa para mejorar la eficacia del MSC. Científicos españoles han probado con éxito una terapia con MSC en tres pacientes LES afectados en el riñón, que ya no respondían a los tratamientos convencionales.

#### **Artritis reumatoidea (AR):**

Investigadores europeos están desarrollando un nuevo tratamiento para AR basado en la administración intravenosa de células madre mesenquimatosas (MSC) alogénicas del tejido adiposo. Sus resultados hasta ahora indican que las MSC ofrecen un pronóstico clínico optimista en los pacientes tratados. Las MSC son células madre pluripotentes que se encuentran en un gran número de tejidos como, por ejemplo, la médula ósea y el tejido adiposo.

#### **Síndrome de Sjögren (SS):**

El SS es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por infiltración linfocítica focal en órganos exocrinos como las glándulas salivales y lagrimales, lo que resulta en sequedad de boca y ojos, y otras lesiones sistémicas.

Las MSC de los controles sanos y los pacientes con SS expresaron marcadores característicos: CD29, CD44, CD73, CD90 y CD105 y fueron negativos para CD34, CD45 y CD106, y también negativos para los marcadores de epitelio de la glándula salival (CD49f y CD117). Las MSC de la glándula labial de ambos grupos fueron capaces de diferenciación osteogénica y adipogénica. La eficiencia de CFU y el potencial de diferenciación adipogénica de las MSC fueron significativamente menores en el grupo SS en comparación con los controles sanos. Las células de ambos grupos también podrían ser inducidas en c No existe una terapia clínica curativa para y la terapia con células madre ha demostrado un gran potencial en esta área.

## Referencias:

- Agarwal SK, Tan FK, Arnett FC. Genetics and genomic studies in scleroderma (systemic sclerosis) *Rheum Dis Clin North Am* 32:127-136, 2010.
- Balsa A et al. Influence of HLA DRB1 alleles in the susceptibility of rheumatoid arthritis and the regulation of antibodies against citrullinated proteins and rheumatoid factor. *Arthritis Res Ther* 12(2):R62, 2010.
- Barbado J et al. Therapeutic potential of allogeneic mesenchymal stromal cells transplantation for lupus nephritis. *Lupus*, 27(13):2161-2165, 2018.
- Barton A, Worthington J. Genetic susceptibility to rheumatoid arthritis: an emerging picture. *Arthritis Rheum* 61(10):1441-6, 2009.
- Burbelo PD, Ambatipudi K, Alevizos I. Genome-wide association studies in Sjögren's syndrome: What do the genes tell us about disease pathogenesis? *Autoimmun Rev*. 13(7):756-61, 2014.
- Burn GL et al. Why is PTPN22 a good candidate susceptibility gene for autoimmune disease? *FEBS Lett* 585(23):3689-98, 2011.
- Ceribelli A, Nahid MA, Satoh M, Chan EK. MicroRNAs in rheumatoid arthritis. *FEBS Lett* 585(23):3667-74, 2011.
- Chen J et al. Las células madre mesenquimáticas derivadas del cordón umbilical suprimen la autofagia de las células T en pacientes con lupus eritematoso sistémico mediante transferencia de mitocondrias. *Células Madre Int* 4062789, 2016.
- Cruz-Tapias P, Rojas-Villarraga A, Maier-Moore S, Anaya JM. HLA and Sjögren's syndrome susceptibility. A meta-analysis of worldwide studies. *Autoimmun Rev* 11(4):281-7, 2012.
- Dieude P et al. Association between the IRF5 rs2004640 functional polymorphism and systemic sclerosis: a new perspective for pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 60: 225-233, 2009.
- Evans CH et al. Gene therapy of the rheumatic diseases. *Arthritis Res Ther* 11(1):209, 2009.
- Fan L et al. Interacción entre células madre mesenquimáticas y células B. *Int J Mol Sci* 17:650, 2016.
- Fousteri G, Liossis SN, Battaglia M. Roles of the protein tyrosine phosphatase PTPN22 in immunity and autoimmunity. *Clin Immunol* 149(3):556-65, 2013.
- Fragoso JM y col. Tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) in autoimmune diseases (AIDs): molecular biology and genetics. *Gac Med Mex* 150(4):334-44, 2014.
- Gateva V, Sandling JK, Hom G, et al. A large-scale replication study identifies TPIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL10 as risk loci for systemic lupus erythematosus. *Nat Genet* 41:1228-33, 2009.
- Geng L et al. Asociación de TNF-alfa con capacidad de migración alterada de células madre mesenquimatosas en pacientes con lupus eritematoso sistémico. *J Immunol Res*: 169082, 2014.

- Gestermann N et al. STAT4 is a confirmed genetic risk factor for Sjögren's syndrome and could be involved in type 1 interferon pathway signaling. *Genes Immun* 11(5):432-8, 2010.
- Gregersen PK. Susceptibility genes for rheumatoid arthritis-a rapid expanding harvest. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 68(3):179-82, 2010.
- Jiménez-Morales S et al. Tumor necrosis factor-alpha is a common genetic risk factor for asthma, juvenile rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in a mexican pediatric population. *Hum Immunol* 70:251-6, 2009.
- Kariuki SN, Franek BS, Kumar AA, et al. Trait-stratified genome-wide association study identifies novel and diverse genetic associations with serologic and cytokine phenotypes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 12:R151, 2010.
- Ko JH et al. Regulation of MMP and TIMP expression in synovial fibroblasts from knee osteoarthritis with flexion contracture using adenovirus-mediated relaxin gene therapy. *Knee* 26(2):317-329, 2019.
- Kozyrev SV et al. Functional variants in the B-cell gene BANK1 are associated with LES.
- Kurkó J et al. Genetics of rheumatoid arthritis - a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol* 45(2):170-9, 2013.
- Liu S, Maeyama K. Gene therapy for Rheumatoid Arthritis. *Crit Rev Immunol* 36(2):149-161, 2016.
- Lu L et al. Mecanismo de las células madre mesenquimáticas del cordón umbilical en la regulación positiva de las células T reguladoras mediante la transformación del factor de crecimiento beta1 en el lupus eritematoso sistémico. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 93:980-983, 2013.
- Lu ZY et al. TNF-alfa mejora la expresión de la molécula 1 de adhesión celular vascular en células madre mesenquimáticas de médula ósea humana a través del NF-kappaB, ERK y JNK vías de señalización. *Mol Med Rep* 14:643-648, 2016.
- Mounayar M et al. PI3kalpha y la interacción STAT1 regulan las células madre mesenquimáticas humanas polarización inmune *Células madre* 33:1892-1901, 2015.
- Reksten TR, Lessard CJ, Sivils KL. Genetics in Sjögren Syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 42(3):435-47, 2016.
- Scofield RH. Genetics of systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 21(5):448-53, 2009.
- Tang Y et al. El perfil de expresión génica revela anormalidades de múltiples vías de señalización en células madre mesenquimáticas derivadas de pacientes con lupus eritematoso sistémico. *Clin Dev Immunol* 826182, 2012.
- Wang D et al. Célula T CD8/eje indoleamina 2,3-dioxigenasa se requiere para la supresión de células madre mesenquimáticas del lupus eritematoso sistémico humano. *Arthritis Rheumatol* 66:2234-2245, 2014.
- Wang SQ et al. Características de las células madre mesenquimáticas de la glándula labial de individuos sanos y pacientes con síndrome de Sjögren: un estudio preliminar. *Stem Cell Dev* 26 (16): 1171-1185, 2017.
- Zhang Z et al. Las células madre mesenquimáticas del cordón umbilical humano inhiben la expansión de las células foliculares auxiliares T a través de la activación de iNOS en ratones B6.MRL-Faslpr propensos a lupus. *Trasplante Celular* 26:1031-1042, 2017.
- Zhu Y, Feng X. Contribución genética a la disfunción de las células madre mesenquimáticas en el lupus eritematoso sistémico. *Stem Cell Res Ther* 9:149, 2018.

EPIGENÉTICA DE LAS CONECTIVOPATÍAS

La **Epigenética** (del griego *epi: sobre; genética*) se refiere a ciertos cambios en el material genético, que no afectan la secuencia de los genes, y que pueden ser originados por señales externas. El término **epigenética** fue acuñado por Conrad Waddington (1942) al analizar las interacciones entre genes y ambiente.

Los **factores epigenéticos**, *determinados por el ambiente celular y no por la herencia*, que regulan procesos modificadores de la actividad del ADN, sin alterar la secuencia de nucleótidos (Fig. 42.1).

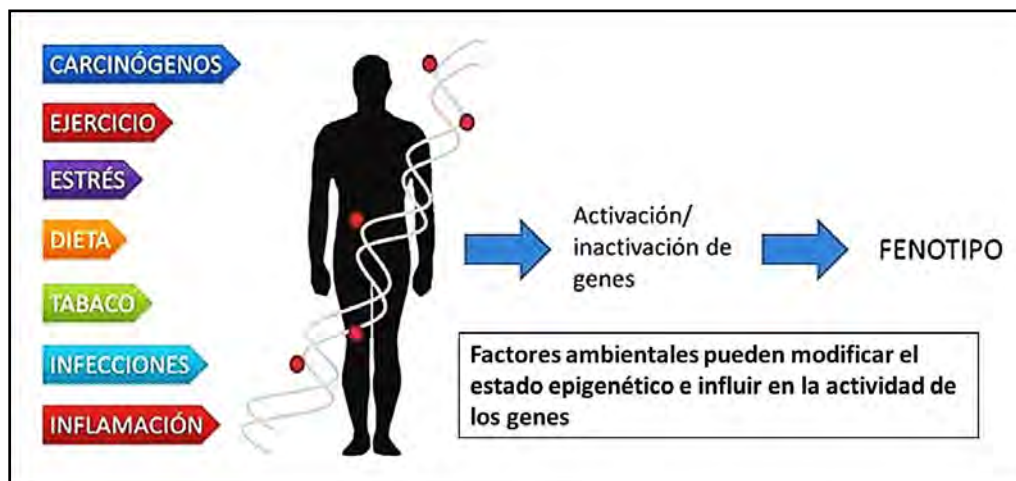


Fig. 42.1 Factores epigenéticos (FEMEXER).

**Epigenoma:** está constituido por *señales químicas que regulan la actividad de los genes*. Se creía que los genes eran inamovibles pero la figura del **epigenoma** cambia esta creencia. Los genes pueden estar desregulados cambiando su *activación o inactivación*. El gen está **encendido o apagado** y esto se produce debido a los grupos químicos que se añaden al gen para activarlo o apagarlo. La epigenética es capaz de explicar que personas que tiene el mismo ADN, como los gemelos, tengan enfermedades distintas. ¿Por qué? *Porque hay un solo genoma y muchos epigenomas*.

Las moléculas en las regiones del **genoma** denominadas **codificantes** determinan la naturaleza química de las proteínas que son codificadas. En las regiones del genoma denominadas **reguladoras** el orden de las bases nitrogenadas define con precisión la maquinaria celular que va a reconocer y procesar esta información. Para ser funcionales las moléculas de ADN deben someterse al **proceso de transcripción** por el que son copiadas físicamente a otra molécula con una naturaleza química similar, el ácido ribonucleico (ARN).

En la estructura molecular interna de los cromosomas se distinguen:

**A. Genes codificadores de proteínas:** únicos depósitos de la herencia.

**B. Genes no codificadores:** cumplen una función destacada. Se forman cadenas activas de **ARN**, que alteran el comportamiento de los genes codificadores.

**C. Epigenética de la información:** la epigenética influye sobre el desarrollo, el crecimiento, el envejecimiento y las neoplasias. *No se altera la secuencia del ADN, pero cambia su expresión.*

**Mecanismos epigenéticos:** comprenden las modificaciones postraduccionales de las histonas mediante acetilación, metilación y fosforilación, así como la metilación del ADN (fig. 42.2).

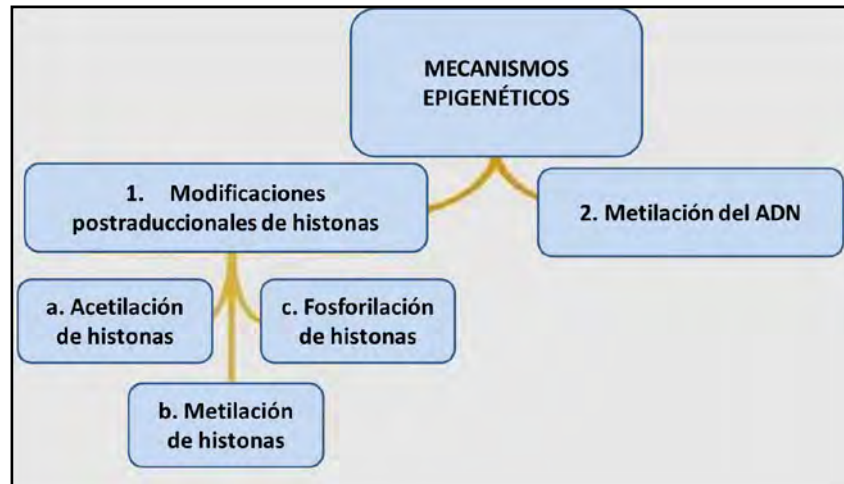


Fig. 42.2 Mecanismos epigenéticos (scielo.com).

**A. Metilación del ADN:** es la principal modificación epigenética del genoma. En los seres humanos el ADN se metila únicamente en las citosinas, y más específicamente, en citosinas que estén unidas a guaninas a través de un enlace fosfato, es decir, en dinucleótidos **citocina-fosfato-guanina o CpG**. La adición del grupo metilo a la citosina da lugar al nucleótido 5-metil-citosina, reacción que es catalizada por un grupo de enzimas conocidas como *ADN metiltransferasas (DNMT)*. La mayor parte del genoma no contiene el dinucleótido **CpG**; éste se concentra en las denominadas **islas CpG**, situadas en las regiones reguladoras de los genes, posicionadas en el extremo 5' de muchos genes. La reacción de metilación del ADN es catalizada por las DNMT e involucra la transferencia del grupo metilo de la S-adenosil-L-metionina al carbono 5 de la citosina. En las células de los mamíferos se han identificado tres enzimas diferentes que llevan a cabo esta reacción: las DNMT de mantenimiento (**DNMT1**) y las metilasas *de novo* (**DNMT3A** y **DNMT3B**) (fig. 42.3).

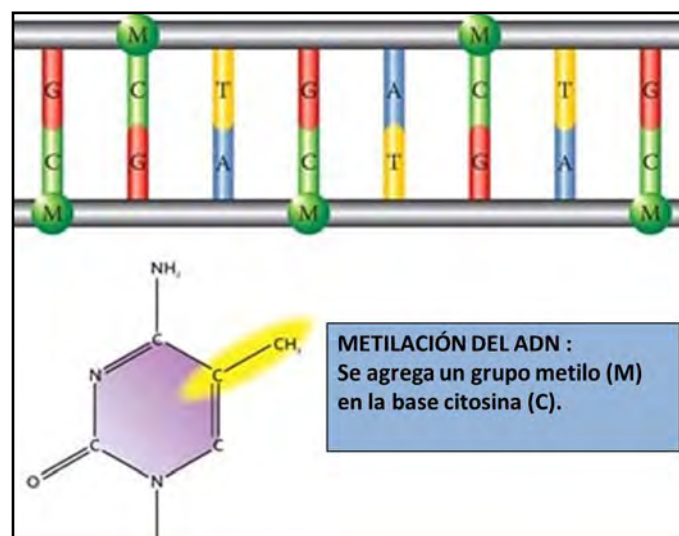


Fig. 42.3 Metilación del ADN (Ciber Genética).

- **Hipermetilación:** se asocia con el *silenciamiento de los genes*. Se produce en genes individuales y en las islas CpG de los genes constitutivos y en los genes supresores tumorales. Una forma de controlar el grado de metilación es por medio de efectos ambientales. En los mamíferos se ha visto que la metionina, la colina, el ácido fólico y las piridoxinas provenientes de la dieta, tienen como función el agregado de grupos metilos. Si hay *hipermetilación* en los genes reguladores del ciclo celular que reparan el ADN, se produce una mayor frecuencia de tumores. Cuando una secuencia CpG adquiere metilación, dicha *modificación se hace estable y es heredada como patrón*.

- **Hipometilación:** conduce a una inestabilidad genómica e *incrementa los eventos de recombinación mitótica*. La *hipometilación* se relaciona con la *sobreexpresión de ciertas proteínas en los procesos de invasión y metástasis*. Se asocia a procesos neoplásicos.

**B. Modificación postraduccional de las histonas:** la **cromatina** está formada por una unidad básica: el **nucleosoma**, conformado por histonas (H2A, H2B, H3 y H4) unidas a proteínas no histónicas. El ADN se enrolla en el nucleosoma. Las **histonas octaméricas** que forman el centro de esta unidad funcional están compuestas por un dominio globular y un dominio N terminal, flexible, conocido como *cola de histonas*, que protruyen fuera del nucleosoma. Ambos dominios son dianas para las modificaciones químicas que alteran la naturaleza del nucleosoma que **abre o cierra a la cromatina** para realizar la transcripción (Fig. 42.4).

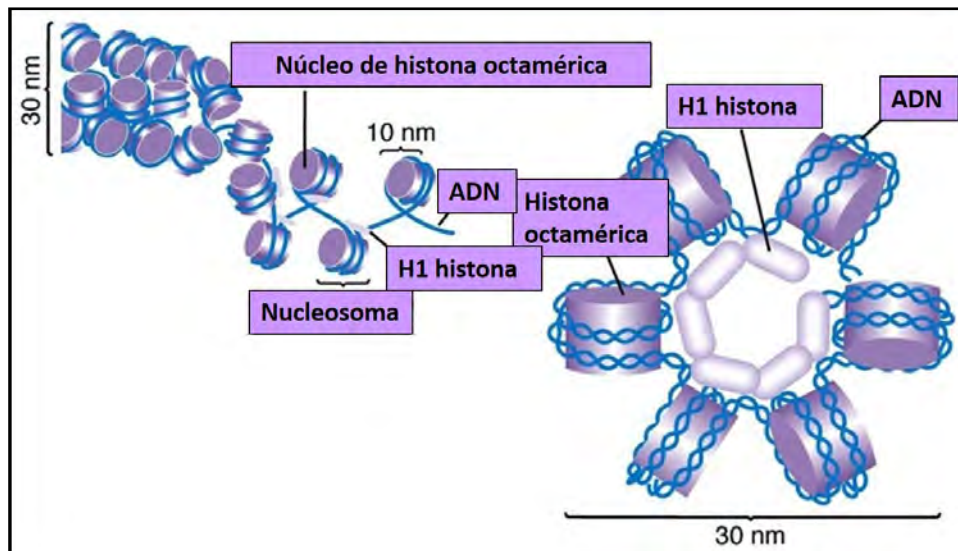


Fig. 42.4 Histonas octaméricas (es.quora.com).

Diferentes combinaciones de modificaciones covalentes y no covalentes de las histonas pueden leerse como un código, lo cual se conoce como el **código de histonas**. Estas modificaciones son reguladas por grupos de diferentes enzimas que pueden añadir grupos químicos a las histonas (marcadores) o eliminar grupos químicos (borradores). Se han encontrado al menos ocho tipos de modificaciones postraduccionales en las histonas. Las colas de las histonas pueden sufrir *acetilación, metilación, fosforilación, poli-ADP, ribosilación, ubiquitinación y glucosilación*. Las modificaciones de las histonas funcionan mediante dos mecanismos básicos:

**Metilación de las histonas:** se vincula tanto a *activación como a represión transcripcional*. Las colas de las histonas pueden ser metiladas en múltiples residuos de arginina y lisina. La metilación es catalizada por *metiltransferasas*.

**Acetilación de las histonas:** esta reacción es catalizada por *acetiltransferasas de histonas (HAT)* y la *desacetilasa de histonas (HDAC)*. Ocurre en los residuos de lisina de las histonas H3 y H4. El sustrato de acetilación es la **acetil-CoA** que confiere a la cromatina una conformación más accesible y más activa en el aspecto transcripcional.

*Acetilación:* activadores: glucosa y etanol; inhibidores: ácido anacárdico de las nueces y curcumina. *Des-acetilación:* activadores: teofina y dietas hipocalóricas; inhibidores: apio, vitamina E, hiperglucemia. La acetilación de histonas tiene dos consecuencias biológicas: alteración de la unión histona-ADN y de los factores de transcripción que interactúan con la cromatina. Así, la acetilación posee un efecto activador de la transcripción; los nucleosomas se empaquetan con menos eficiencia, lo que permite que el ADN sea más accesible a proteínas reguladoras (Fig. 42.5).

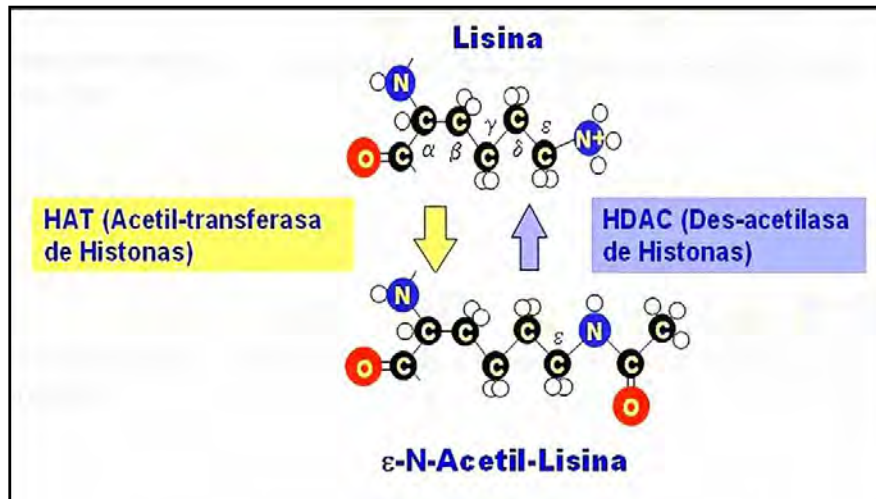


Fig. 42.5 Acetilación de histonas (Villaverde, FJ).

**C. Silenciamiento génico mediado por ARN no codificante:** los **microARN** son pequeños ARN (18-25 nucleótidos) endógenos, no codificadores de proteínas, que impiden la expresión de un determinado gen. Esto lo logran bloqueando la traducción (mecanismo antisentido) o mediando la degradación de **ARNm** específicos que tienen una secuencia complementaria al **microARN**. Desde el punto de vista epigenético, no solo tienen la capacidad de regular la expresión génica, sino que también pueden remodelar la cromatina al modificar el patrón de metilación de una secuencia específica, viéndose involucrados en la formación de heterocromatina. Los **microARN** pueden actuar como supresores de tumores o como oncogenes. Los *mecanismos epigenéticos* están interrelacionados y trabajan a niveles distintos de la organización genética, pero todos dan como resultado un conjunto de modificaciones relevantes de la estructura cromatínica. Así pues, la modificación de una histona puede llevar a la metilación del ADN; esta, a su vez, contribuye a una mayor compactación del ADN sobre las histonas, y se crea así una cromatina más cerrada. Esta región será menos accesible a la maquinaria de transcripción, por lo que **el gen se silencia** y no se codifica su producto. Cuando el gen está **apagado, metilado, reprimido, no se transcribirá su información genética**. Es interesante considerar que este proceso puede ser *reversible*, por lo que un gen que se encuentra apagado puede activarse nuevamente.

Las marcas epigenéticas cumplen un papel clave en el desarrollo del embrión. Casi todas las células de un organismo tienen el mismo genoma, pero los genes que se expresen serán diferentes en las distintas etapas del desarrollo. Durante el desarrollo embrionario se producen *oleadas de metilación y desmetilación*, es decir, de *encendido y apagado de genes*. Las células totipotenciales, que pueden dar lugar a cualquier tejido del organismo, tienen una cromatina muy permisiva y, a medida que la célula se va diferenciando, se establecen diferentes marcas en la cromatina que la hacen más o menos permisiva según el tipo de tejido.

Se están probando algunas drogas antitumorales que cambian las *marcas epigenéticas*, por ejemplo, inhiben las enzimas que quitan los grupos acetilos, es decir, favorecen la acetilación. El problema es que esas drogas afectan a todo el genoma, no se dirigen a un tejido en particular, ni a un gen específico y pueden modificar la acetilación en todos los genes. Además, se descubrió que ciertos cambios químicos



dentro del gen ayudan al paso posterior de la transcripción, que es el procesamiento del ADN. Por ejemplo, hay marcas que contribuyen al proceso denominado *splicing alternativo*, que consiste en el cortado y rearmado de los segmentos que conforman un gen de modo de que pueda dar lugar a proteínas diferentes. Si estos cambios fueran heredables, permitirían que no sólo el propio individuo sino también su descendiente directo pueda adaptarse mejor y más rápido al entorno. La técnica de inmunoprecipitación de cromatina permite detectar las modificaciones epigenéticas. Se utiliza un anticuerpo que reconoce a una histona con una modificación y, en combinación con la secuenciación, es posible identificar ese cambio químico en todas las regiones del genoma.

### EPIGENÉTICA EN LAS CONECTIVOPATÍAS:

Son *enfermedades multifactoriales* intervienen diversos genes que confieren una mayor susceptibilidad de padecerlas a ciertos individuos de la población, en diferentes etnias. Estas enfermedades, genéticamente complejas, desarrollan signos y síntomas clínicos que están relacionados con la pérdida de la tolerancia a lo propio. Los pacientes sufren además de alteraciones en los genes que codifican para sustancias que forman parte de la denominada inmunidad innata y dichos genes codifican proteínas que intervienen en la cascada del complemento o en la secreción de citoquinas.

En el **cuadro 42.1** se observa la epigenética de las enfermedades autoinmunes.

<b>Cuadro 42.1: Metilación del ADN</b>	Hipermetilación de CpG	Represión de transcripción	Artritis reumatoidea (DR3)
	Hipometilación de CpG	Activación de transcripción	LES (PRF1, CD70, CD154, AIM2)
	Secuencias aberrantes	Inestabilidad genómica	ICF (Sat2, Sat3), AR (L1)
<b>Modificación de las histonas</b>	Acetilación aberrante	Diversas	LES (CD 154, IL10, IFN $\gamma$ )
	Metilación aberrante	Diversas	Diabetes tipo 1 (CLTA4, IL6)
	Fosforilación aberrante	Diversas	IES (NF-kB)
<b>Posición de los nucleosomas</b>	SNPs en posición 17q12-q21	Diferentes Distribución del nucleosoma	Diabetes tipo 1 (CLTA4, IL6)
	Reemplazo de histonas variantes	Interferencias en la remodelación	AR (variante de histona macro-H2A)

#### 1. Lupus eritematoso sistémico (LES):

Las *alteraciones epigenéticas* se relacionan con la expresión la enfermedad en individuos genéticamente predispuestos: Infección viral, químicos, drogas, envejecimiento, sexo, hormonas, cambios en la dieta, exposición a rayos UV (**Fig. 42.6**).

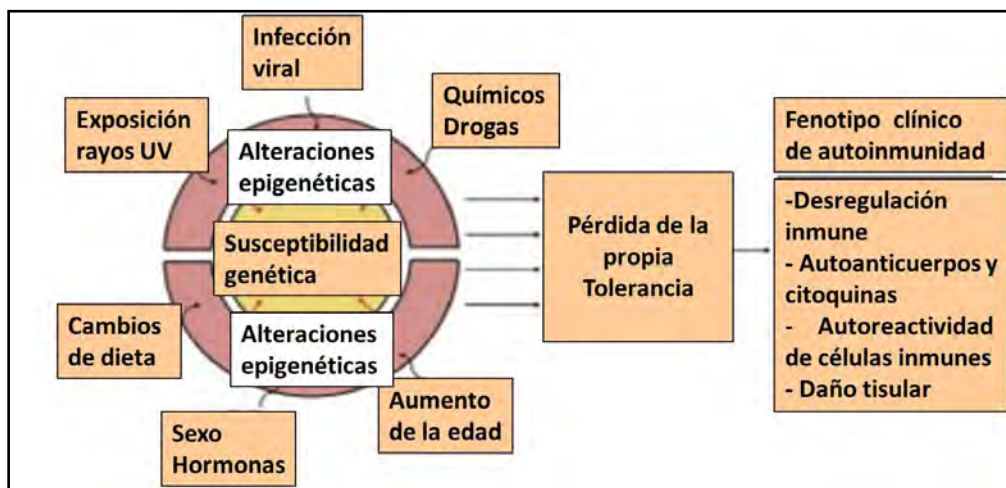


Fig. 42.6 Alteraciones epigenéticas en LES (ScienceDirect).

La metilación e hidroximetilación alterada del ADN, así como las modificaciones histónicas, median cambios en la accesibilidad a la cromatina y la expresión génica en las células inmunitarias de pacientes con LES.

Un control epigenético defectuoso contribuye a la expresión incontrolada de mediadores inflamatorios, incluyendo citoquinas y correceptores que desencadenan inflamación sistémica y daño tisular. La primera evidencia de la importancia de las alteraciones en metilación del ADN de LT relacionada con el desarrollo de LES se descubrió al efectuar el tratamiento de células LE con hipometilantes que estimularon la autorreactividad de los LT-CD4+. Este descubrimiento indicaba la importancia de la desregulación de la metilación del ADN en la patogenia del LES.

**A. Susceptibilidad genética: Genes HLA II:** HLA-DRE, HLA-DQB1, HLA-DR4.

- **Anticuerpos anti-ADN:** HLA-DR2, HLA-DQ6, HLA-DPB1.

- **Anticuerpos anti-Sm-RNP:** HLA-DR4, HLA-DR7.

- **Anticuerpos anti-Ro (SSA)-anti-La (SSB):** HLA-DR3, HLA-DR2, HLA-B8.

**B. Metilación del ADN:**

- La hipometilación produce una cromatina abierta, con mayor accesibilidad a los factores de transcripción (Ej. AP-2, cMYC, E2F, NF-κB).

- Los cambios son reversibles.

- La metilación del ADN es catalizada por la ADN metiltransferasa (DNMTs).

- La luz UV produce metilación del ADN con aumento del interferón I.

**C. Los miARN (cuadro 42.2):**

miARN	Función	Enfermedad
miR-101	Degrada ARNm de ICOS (estimulador inducible LT)	Lupus "like"
<b>miARN específico no determinado</b>	Estabiliza LT reguladores	Enfermedad autoinmune sistémica fatal
miR-146 A	Regula TRAF6/TRAK1 para que actúe TNFα-IL1	
miR-155	Blancos: MMP-3. Regula respuesta inflamatoria	AR
miR-132	No determinada	AR
miR-16	No determinada	AR
Varios miARNs	No determinada	LES

#### D. Modificación de las histonas.

- Hay cerca de 60 residuos diferentes de histonas.
- Las modificaciones son dinámicas.
- Se producen autoanticuerpos anti-histonas.
- Las histonas de los cuerpos apoptóticos son hiperacetiladas.

#### 2. Esclerodermia (ES):

Se han hallado diferentes patrones de metilación del ADN, modificación de histonas y microARN en ES. Las *modificaciones epigenéticas* serían el nexo entre los *factores ambientales* y la *genética*.

**A. Metilación de ADN:** adición de un grupo metilo al ADN, lo que promueve una configuración de ADN más condensada, que bloquea el acceso de los activadores de la transcripción y por lo tanto inhibe la transcripción genética. Los LT-CD4 de pacientes con ES tienen un nivel de metilación del ADN disminuido. Dichos LT-CD4 evidencian una sobreexpresión de CD70, molécula coestimuladora de linfocitos B, que se debería a una *hipometilación del ADN de su promotor*.

Además, se halló *hipermetilación de ADN* en los *fibroblastos* de pacientes con ES, y el tratamiento con deoxicitidina (inhibidor de la ADN metiltransferasa) disminuye los niveles de colágeno en los mismos. También se encontró *hipermetilación del ADN* en *células endoteliales* de pacientes con ES, que disminuye la expresión del gen BMPR2 y las vuelve más vulnerables a la apoptosis.

**B. Modificación de las histonas (acetilación, fosforilación, metilación):** provoca alteración en la accesibilidad de la cromatina a factores de transcripción pudiendo *estimular o reprimir la expresión genética*. Las enzimas *histona acetiltransferasas* catalizan la acetilación de las histonas promoviendo una estructura de la cromatina más abierta. Por otro lado las *deacetilasas de histonas* remueven los grupos acetilo *reprimiendo la expresión genética*.

La *metilación de histonas reprime la transcripción* al inducir un estado de cromatina condensada. En *fibroblastos* de pacientes con ES el inhibidor de deacetilasa de histonas, el *TSA: inhibe la producción de proteínas de colágeno*. La modificación de histonas en LB de pacientes con ES podría contribuir a su activación y al desarrollo de ES. Se encontró *hiperacetilación e hipometilación de histonas* en LB de pacientes con ES que correlacionan con la *fibrosis cutánea*.

**C. Los microARNs:** funcionan como *inhibidores endógenos de la expresión genética* al unirse a la región 3' del ARN mensajero blanco, inhibiendo su transducción o promoviendo su degradación. Se demostró que una expresión especial de microARNs en pacientes con ES modularía genes que codifican *colágeno, metalopeptidasas e integrinas* en los *fibroblastos* estimulando la *fibrosis*. La detección de microARN específico correlaciona con el subtipo de ES y con la severidad de la enfermedad, por lo que se postula que serían potencialmente útiles como biomarcadores para el diagnóstico y pronóstico de ES.

A diferencia de las mutaciones genéticas los *cambios epigenéticos son reversibles y pueden modificarse en las células en división*.

#### 3. Artritis reumatoidea (AR):

Los mecanismos epigenéticos, como son las modificaciones del ADN y las histonas, dan como resultado un silenciamiento heredable de los genes, sin cambios en la secuencia codificante. Estudios recientes en epigenética, que incluyen la metilación del ADN y sus respectivas enzimas reguladoras, podrían contribuir a la comprensión de la AR. La hipometilación es esencial en la AR (**cuadro 42.2**).

Cuadro 42.2. Funciones de la metilación del ADN

Funciones de la metilación del ADN	Mecanismo de acción explicado por metilación
Diferenciación celular	Está implicado en la diferenciación Th1-Th2 de los LT
Impronta genética	Alguno de los dos alelos es expresado: padre/madre
Inactivación del cromosoma X	En mujeres una de las dos copias de X está inactiva
Supresión de ADN parásitos	Retrotransposones inactivados
Supresión de la transcripción	Factores de transcripción: no se unen a promotores

Se debe marcar el papel del metotrexate (MTX), fármaco de elección para el manejo de esta entidad, en la inhibición de los procesos de transmetilación. En su forma natural, como poliglutamato, el MTX puede inhibir directamente la sintetasa de metionina y el transporte de metionina, conduciendo a una disminución de S-adenosilmetionina, la cual reduce no solamente la metilación del ARN, ADN y fosfolípidos, sino que también restringe la síntesis de poliaminas, tales como la espermidina y espermina. En pacientes con AR, estos agentes tienden a acumularse en células mononucleares de sangre periférica, orina, líquido y tejido sinovial; su metabolismo por parte de los monocitos da lugar a la producción de agentes tóxicos como el peróxido de amoníaco y de hidrógeno, que pueden deteriorar la función del linfocito y por ende, inflir en la fisiopatología de esta de la AR.

#### 4. Granulomatosis de Wegener (GW):

La expresión de microARN-941 en granulocitos polimorfonucleares no está relacionada con la granulomatosis con poliangeitis. La proteína 3 que contiene el dominio Jumonji (JMJD3)/lisina desmetilasa 6B (KDM6B) es un *modulador epigenético* que elimina las marcas represivas de histonas en los genes. La expresión del ARNm de KDM6B es elevada en los leucocitos de pacientes con vasculitis asociada a ANCA (AAV) y se ha sugerido que es la causa de la mayor expresión del ARNm de proteinasa 3 (PR3) en estas células debido a la eliminación de la transcripción del gen PRTN3. Se ha demostrado que el miR-941 se dirige al ARNm de KDM6B e inhibe la producción de JMJD3. Se investigaron los granulocitos polimorfonucleares (PMN) de pacientes que padecen granulomatosis con poliangeitis y se detectó una menor expresión de miR-941.

#### 5. Síndrome de Sjögren (SS):

Varios mecanismos epigenéticos:

a. *Metilación del ADN*: suprime o aumenta la expresión de varios genes.

b. *MicroARNs*: inhiben de manera específica varios ARNm. En pacientes con SS, se han identificado *genes hipometilados* involucrados con la activación de linfocitos/respuesta inmune y *genes hipermetilados* relacionados con el procesamiento y presentación de antígenos. El perfil de expresión de microARNs en personas con SS está alterado en las glándulas salivales.

Se cree que los retrovirus endógenos humanos (HERV) desempeñan un papel en la fisiopatología de varias enfermedades autoinmunes. Se han identificado elementos HERV en células epiteliales de glándulas salivales de pacientes con SS. Como consecuencia de esta expresión, se producen antígenos retrovéricos. Además, la secuencia endógena relacionada con el virus linfotrópico humano (HTLV), HRES1, se sobreexpresó en el epitelio de las glándulas salivales labiales obtenidas de pacientes con SS primario. Recientemente se proporcionó la regulación HRES1 por metilación del ADN. También se hallaron elementos retrovéricos HERV-K113 y HRV-5 sobreexpresados en pacientes con SS.

#### **Los miRNAs en diferentes glándulas salivales de pacientes con SS:**

El análisis predictivo de las vías biológicas bajo el control de miRNA sugiere la regulación de las vías neurológicas que controlan la salivación, así como la falta de regulación transcripcional de los dos autoantígenos principales SS: SSA/Ro y SSB/La por el miRNA let-7b, que está reprimido en SS primario.

El **mir146a** desempeña un papel crítico en el aumento de la actividad fagocítica y en la represión de la producción de citoquinas inflamatorias y el **mir146a** se activa mediante NF kappa B, que controla la vía TLR/INF a través del factor 6 asociado a TNF (TRAF6), la quinasa asociada al receptor IL-1 (IRAK1), el transductor de señales y el activador de la transcripción 1 (STAT1), y IRF5. Se detectó que el **miR146a/b**, y el gen de TRAF6, están sobreexpresados en pacientes con SS primario y que el gen TRAF6 podría ser un nuevo biomarcador de SS. Además, se ha demostrado que el factor de transcripción FoxP3, detectado en un subconjunto de LT que se infiltran las glándulas salivales de los SS, induce la expresión de **mir155**.

El **cuadro 42.3** muestra las modificaciones de las histonas en el control epigenético.

**Cuadro 42.3. Modificaciones de las histonas como parte del control epigenético.**

Modificación	Objetivos	Enzima involucrada	Efecto	Reversible
<b>Acetilación</b>	Lisina	Histona-acetiltransferasa Histona-desacetilasa	Reduce unión: ADN-histona	Sí
<b>Metilación</b>	Arginina Lisina	Lisina-metiltransferasa	Altera cromatina	Sí
<b>Fosforilación</b>	Serina Treonina Tirosina	Quinasas, fosfatasa	Altera cromatina	Sí
<b>Ubicitación</b>	Lisina	Deubiquitina isopeptidasas	Suprimen expresión génica	Sí
<b>Ribosilación</b>	Glutamato Arginina	PoliADP-ribosa-polimerasas y glicohidrolasas	Reparan ADN	Sí
<b>Deiminación Citrulinación</b>	Lisina	Transglutaminasas	Unión a proteínas	No
<b><math>\beta</math>N acetilglucosaminación</b>	Serina Treonina	O-GlcNAc transferasas $\beta$ N acetilglucosaminidasas	Añade azúcar a proteínas	No

## Referencias

- Alevizos I et al. Los perfiles de expresión de los microARN como biomarcadores de la inflamación y disfunción de las glándulas salivales menores en el síndrome de Sjögren. *Arthritis Reum* 63:535-544, 2011.
- Altork N et al. Patrones de metilación del ADN en todo el genoma en células T CD4<sup>+</sup> vírgenes de pacientes con síndrome de Sjögren primario. *Arthritis Reum* 66:731-739, 2014.
- Bannister AJ, Kouzarides T. (2011). Regulación de la cromatina por modificaciones de histonas. *Res Celular* 21:381-395, 2011.
- Brooks WH et al. Epigenética y autoinmunidad. *J Autoimmun* 34:J207-J219, 2010.
- Chen W et al. The function of ncRNAs in rheumatic diseases. *Epigenomics* 11(7):821-833, 2019.
- Dieker J, Muller S. Código de histonas epigenéticas y autoinmunidad. *Clinica Rev Alergia Immunol* 39:78-84, 2010.
- Fali T. et al. La metilación del ADN modula la expresión de HRES10/p28 en células B de pacientes con Lupus. *Autoinmunidad* 10:3109, 2013.
- Gester mann N. et al. Perfil de metilación de la región promotora de IRF5 en el síndrome de Sjögren primario. *EUR Citoquina netw* 23:166-172, 2012.
- Ham S et al. Epigenetic analysis in rheumatoid arthritis synoviocytes. *Exp Mol Med* 51(2):22, 2019.
- Huber LC et al. Epigenética en enfermedades reumáticas inflamatorias. *Arthritis Reum* 56:3523-3531, 2007.
- Kapsogeorgou EK et al. MicroRNAs celulares (miRNAs) y síndrome de Sjögren: reguladores candidatos de la respuesta autoinmune y la expresión de autoantígenos. *J. Autoimmun* 37:129-135, 2011.
- Le Dantec C. et al. Epigenética y síndrome de Sjögren. *Curr Farmacéutico Biotecnol* 13: 2046-2053, 2012.

- Liu A, La Cava A. Desregulación epigenética en el lupus eritematoso sistémico. *Autoinmunidad* 10:3109, 2013.
- Mougeot JL et al. Sjögren's syndrome X-chromosome dose effect: An epigenetic perspective. *Oral Dis* 25(2):372-384, 2019.
- Renaudineau Y. La revolución de la epigenética en el campo de la autoinmunidad. *Clinica Rev Alergia Immunol* 39:1-210, 2010.
- Tandon M et al. La secuenciación profunda de ARN cortos revela nuevos microARN en glándulas salivales menores de pacientes con síndrome de Sjögren. *Dis Oral* 18:127-1310, 2011.
- Thabet Y. et al. La desregulación epigenética en las glándulas salivales de pacientes con síndrome de Sjögren primario puede atribuirse a células B infrantes. *J Autoimmun* 41:175-181, 2013.
- Yin H et al. Hipometilación y sobreexpresión de CD70 (TNFSF7) en células T CD4<sup>+</sup> de pacientes con síndrome de Sjögren primario. *J Dermatol Sc* 59:198-203, 2010.
- Zilahi E et al. Aumento de microRNA-146a/b, gen TRAF6 y disminución de las expresiones del gen IRAK1 en las células mononucleares periféricas de pacientes con síndrome de Sjögren. *Immunol Letón* 141:165-168, 2012.

**VII. ENFERMEDADES DIGESTIVAS:  
APORTES MOLECULARES, GENÉTICOS  
Y EPIGENÉTICOS**

EMBRIOGÉNESIS DEL APARATO DIGESTIVO  
Y EMBRIOLOGÍA MOLECULAR

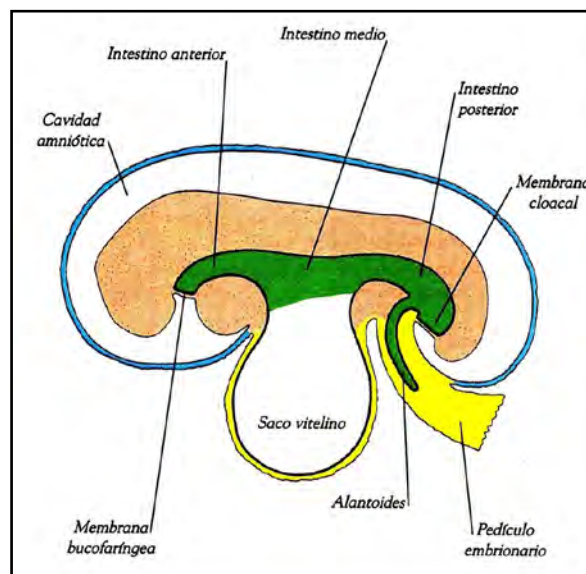
**Estadio inicial:**

El **endodermo del intestino primitivo** origina el *epitelio de revestimiento*, *las glándulas del tubo digestivo* y el *tejido parenquimatoso de glándulas anexas (hígado y páncreas)*. El **mesodermo** origina los *componentes muscular y conectivo (cuadro 43.1)*

**Cuadro 43.1. Histogénesis del intestino primitivo.**

Epitelio de revestimiento		Endodermo
Epitelio glandular	Glándulas mucosas y submucosas	
Tejido conectivo		Mesodermo
Tejido muscular		
Adventicia/serosa		

El desarrollo del aparato digestivo representa un conjunto de *procesos de crecimiento, plegamientos y rotaciones*. Durante la cuarta semana se produce el plegamiento del embrión y en la parte dorsal del saco vitelino se forma el *intestino primitivo*, tubo endodérmico que comprende tres partes: *intestino anterior, intestino medio e intestino posterior (fig. 43.1)*.



**Fig. 43.1 Embrión de cuarta semana (corte sagital).**  
(Embriología Humana, Gómez Dumm, CLA).



El *intestino anterior* está cerrado por la *membrana bucofaríngea*, junto con el revestimiento ectodérmico externo. Dicha membrana está destinada a reabsorberse, porque la aposición ecto-endodérmica sin mesénquima carece de vasos sanguíneos que la nutran.

El *intestino medio* permanece ampliamente comunicado con el *saco vitelino*, ubicado fuera del embrión.

El *intestino posterior*, en fondo de saco, forma la *membrana cloacal* que también resulta de la aposición ecto-endodérmica y tendrá igual destino que la membrana bucofaríngea. Del intestino posterior nace una evaginación alargada denominada *alantoides*, que en parte integra el *pedículo embrionario*.

En la quinta semana, el intestino primitivo ha evolucionado y se observa:

A. *Intestino faríngeo* (cefálico): se extiende desde la *cavidad bucal primitiva o estomodeo* hasta el *brote traqueobronquial*.

B. *Esbozo o divertículo hepático* (caudal): marca el fial del intestino anterior. La membrana bucofaríngea ha desaparecido al fial de la cuarta semana, de manera que el estomodeo comunica ahora con la región faríngea.

C. *Intestino medio*: se origina el *asa intestinal primitiva*, que mantiene una comunicación con el saco vitelino, a través del *conducto vitelino*. Se extiende desde el divertículo hepático hasta el comienzo del intestino posterior.

D. *Intestino posterior*: desemboca en una porción dilatada del tubo denominada *cloaca*, en comunicación con el *alantoides* y ocluida por la *membrana cloacal*. El alantoides, junto con el pedículo vitelino, formará parte del *pedículo embrionario* (Fig. 43.2).

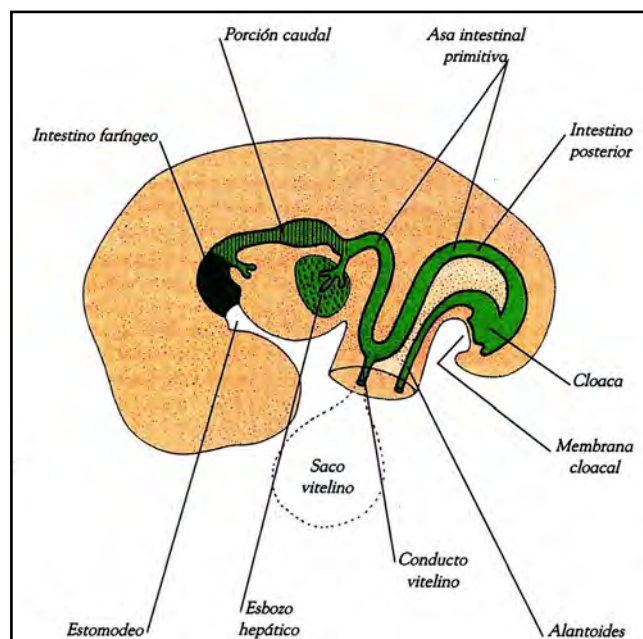


Fig. 43.2 Embrión de quinta semana (corte sagital).  
(Embriología Humana, Gómez Dumm, CLA).

### 1. Región faríngea:

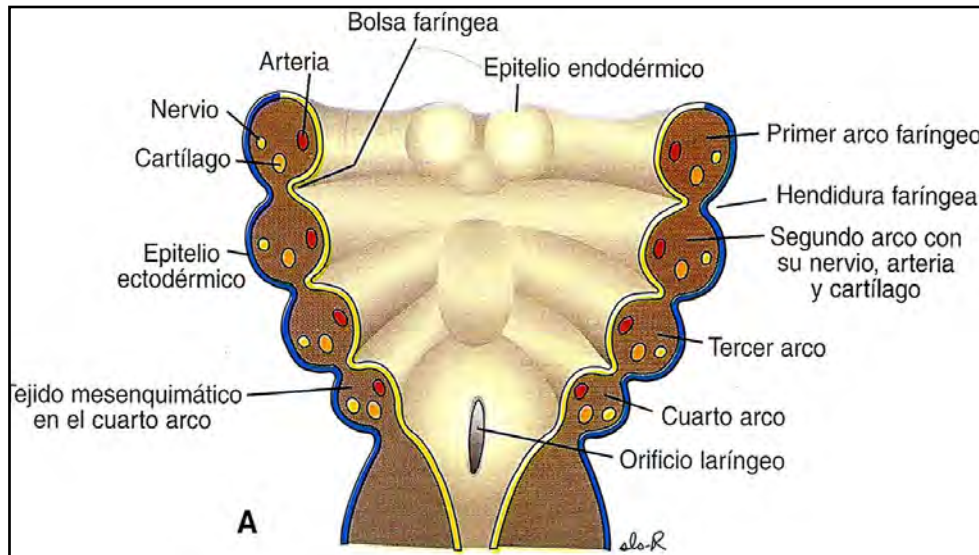
La *faringe primitiva* se abre a nivel craneal en el *estomodeo*. En su límite caudal y ventral se observa el *esbozo traqueopulmonar*, y a nivel dorsal se ubica el origen del *esófago*. La faringe tiene forma de embudo y presenta cinco divertículos laterales denominados *bolsas faríngeas*. La última bolsa faríngea es rudimentaria. **Estructuras de la faringe primitiva:**

A. **Arcos branquiales o faríngeos:** en número de 6 a cada lado. Los mismos consisten en **rodetes o barras mesodérmicas**, de las cuales el 5° y 6° son rudimentarios.

**B. Bolsas faríngeas:** presentan **revestimiento endodérmico**. Hay cuatro pares de bolsas faríngeas, ya que la quinta es rudimentaria.

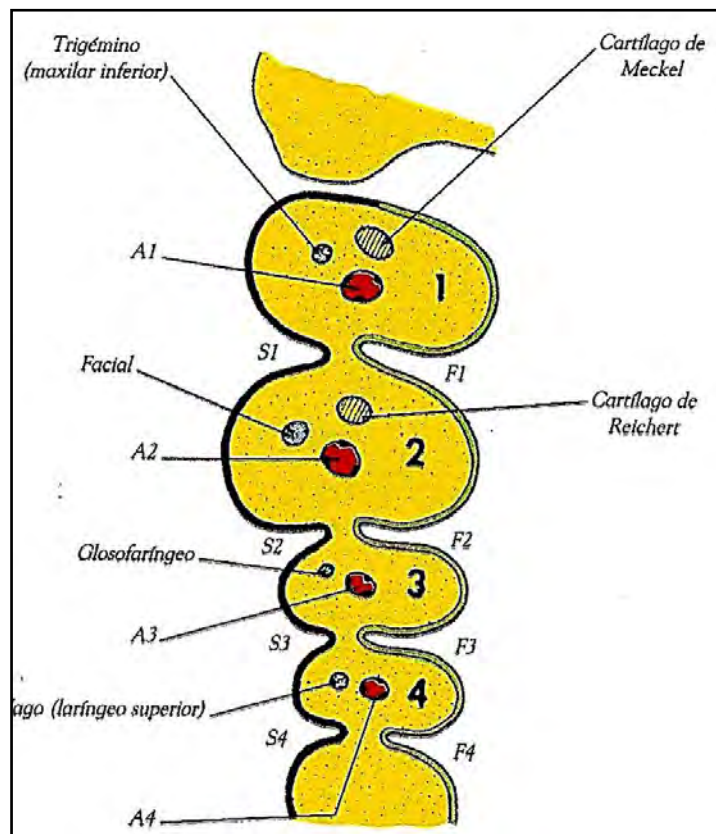
**C. Hendiduras o surcos branquiales o faríngeos con una cubierta ectodérmica.** En el embrión de quinta semana se presentan cuatro hendiduras faríngeas.

La **figura 43.3** muestra los arcos faríngeos con su nervio, cartílago y arteria.



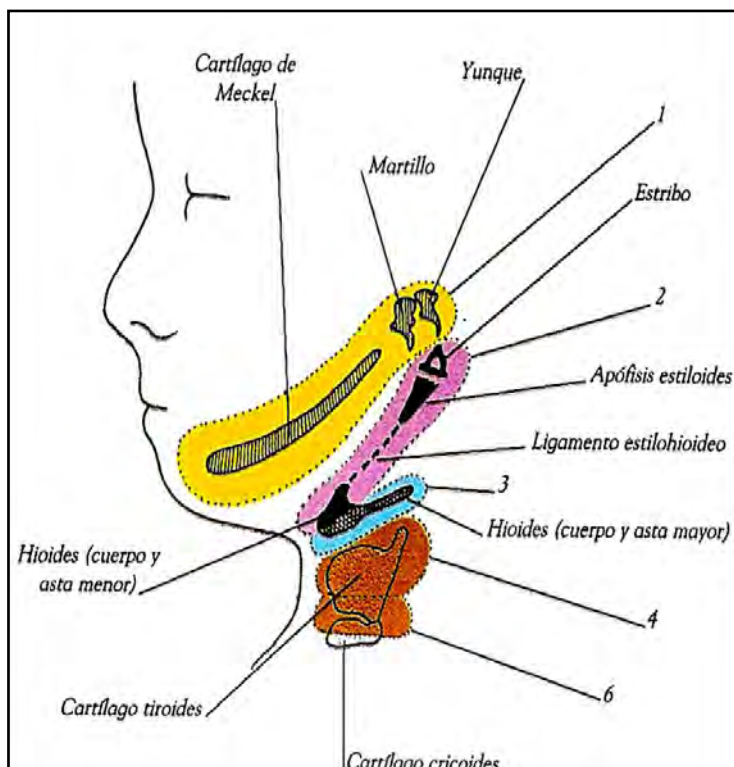
**Fig. 43.3** Arcos faríngeos (corte transversal) (Langman).

La **figura 43.4** muestra el *cartílago de Meckel* (AF 1°) y el *cartílago de Reichert* (AF 2°).



**Fig. 43.4** Arcos faríngeos (corte transversal) (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA).

La **figura 43.5** muestra los territorios de los arcos faríngeos (branquiales) y las estructuras cartilagineas y óseas que originan.



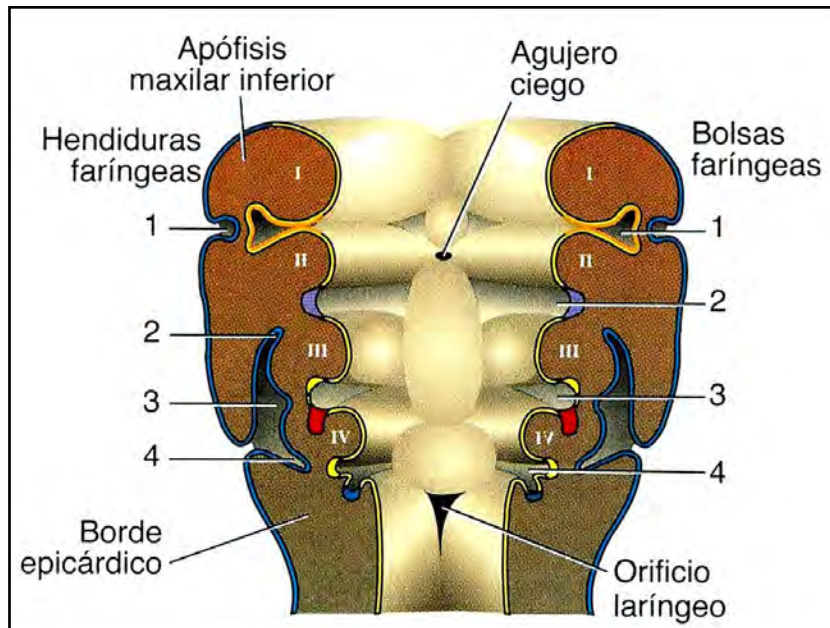
**Fig. 43.5 Derivados de los arcos faríngeos (corte transversal).**  
(Embriología Humana, Gómez Dumm CLA).

**Cuadro 43.2 Arcos faríngeos: derivados.**

ARCOS FARÍN-GEOS	NERVIOS	MÚSCULOS	ESQUELETO
1. Maxilar superior (apófisis maxilar superior e inferior)	<b>V. Trigémino:</b> a. Rama maxilar inf. b. Rama oftálmica c. Rama maxilar sup.	<b>Masticatorios:</b> temporal, masetero, pterigoideo Miloioideo Digástrico (vientre ant.) Periostafilino ext. Tensor del tímpano	Premaxilar, maxilar superior e inf. cigomático, parte del temporal. <b>Cartilago de Meckel:</b> martillo, yunque, ligamento del martillo Lig. esfenomandibular
2. Hioides	<b>VII. Facial</b>	<b>Expresión facial:</b> bucal, auricular, frontal, orbicular bucal y palpebral Digástrico (vientre post.), estilohioideo, estapedio	Estribo, <b>cartilago de Reichert</b> , apófisis estiloides del temporal, asta menor y parte sup. cuerpo del hioides
3.	<b>IX. Glosofaríngeo</b>	Estilofaríngeo	Asta mayor y parte inferior del hioides
4-6.	<b>X. Vago</b> Ramas laríngeas superior y recurrente	Cricotiroideo. Elevador del velo del paladar. Constrictores de faringe Intrínsecos de laringe	Cartilagos laríngeos: tiroides, cricoides y aritenoides

La **figura 43.6** presenta las *hendiduras y bolsas faríngeas*:

La parte dorsal de la primera hendidura origina el *conducto auditivo externo*. Las hendiduras segunda, tercera y cuarta forman el *seno cervical*.



**Fig. 43.6** Hendidura y bolsas faríngeas (Langman).

El **cuadro 43.3** muestra los derivados de las bolsas faríngeas (BF).

**Cuadro 43.3** Bolsas faríngeas: derivados.

Primer par	- Porción distal: caja del tímpano. - Porción proximal de la trompa de Eustaquio.
Segundo par	- Amígdala palatina.
Tercer par	- Del ala dorsal: paratiroides inferiores. - Del ala ventral: timo.
Cuarto par	- Del ala dorsal: paratiroides superiores.
Quinto par	- Cuerpo último branquial: células "C" o parafoliculares (glándulas tiroideas).

En la **figura 43.7** se muestra la evolución de las hendiduras y bolsas faríngeas, señalando:

- Cavidad timpánica.
- Amígdala palatina.
- Glándula paratiroidea inferior y superior.
- Timo.
- Cuerpo ultimobranquial.
- Conducto auditivo externo y seno cervical.

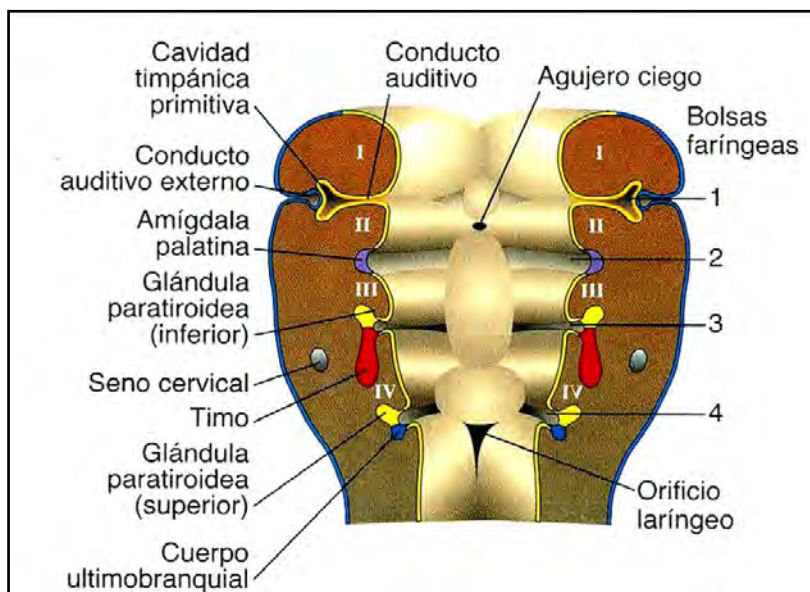


Fig. 43.7 Evolución de las hendiduras y bolsas faríngeas (Langman).

En la **figura 43.8** se observa la *migración de timo* (que arrastra a las *paratiroides inferiores*: BF 3), *paratiroides superiores* (BF 4) y *cuerpo últimobranquial*. El descenso de tiroides se hace desde el agujero ciego lingual a través del *conducto tirogloso*.

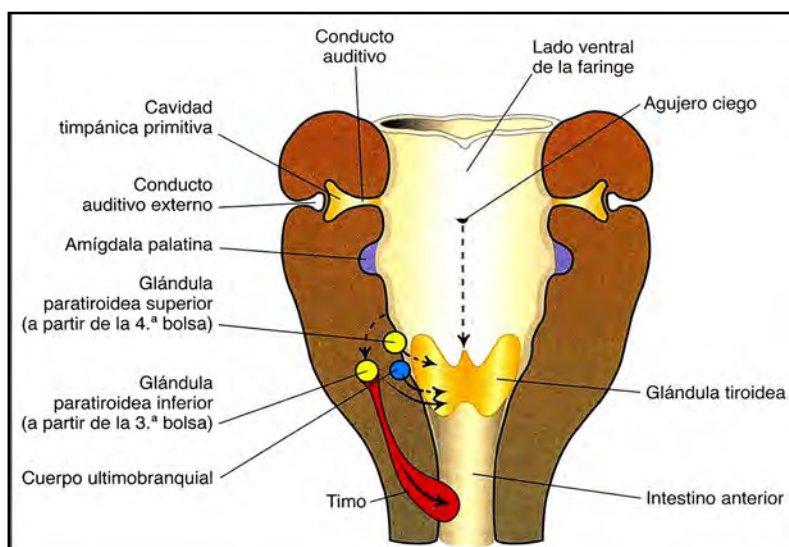


Fig. 43.8 Migración de timo, glándulas paratiroides y cuerpo ultimobranquial. (Langman).

La *hipófisis* se desarrolla a partir de dos primordios *ectodérmicos*: el *proceso infundibular* (esbozo neuroblástico) derivado del piso del diencéfalo y la *bolsa de Rathke* (sebozo epiblastico) que es una evaginación medial del estomodeo.

La **figura 43.9** muestra los patrones de expresión génica de los arcos faríngeos. El *endodermo* es responsable de los derivados esqueléticos de los arcos, pero la respuesta es dictada por genes del mesénquima. El **FGF-8** se expresa en la región anterior de cada bolsa y **BMP-7** en la región posterior. **Shh** se expresa en la región posterior de las bolsas 2 y 3, mientras que **PAX-1** se expresa en la parte más dorsal de cada bolsa. Los patrones mesenquimatosos son determinados por células de la cresta neural que migran hasta los arcos faríngeos.

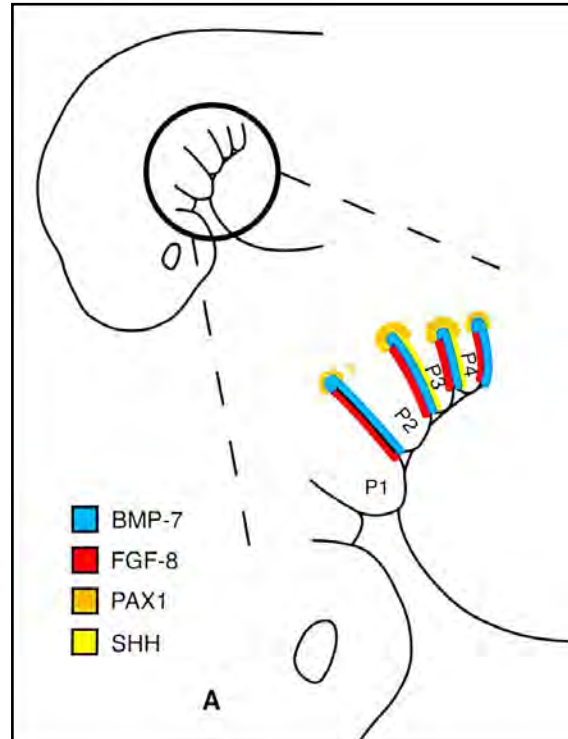


Fig. 43.9 Patrones de expresión génica en arcos faríngeos (Langman).

La **figura 43.10** el piso de la faringe en un embrión de 4 semanas. Aparece un *tubérculo impar* por delante del *agujero ciego*. Luego se desarrollan las *protuberancias linguales laterales* que consisten en tres elevaciones nacidas del primer arco branquial. Los otros tres arcos dan origen a un abultamiento medial o *cópula*. Del cuarto arco se desarrolla la *protuberancia epiglótica*. A nivel caudal se origina el *orificio laríngeo* limitado por las *protuberancias aritenoides*.

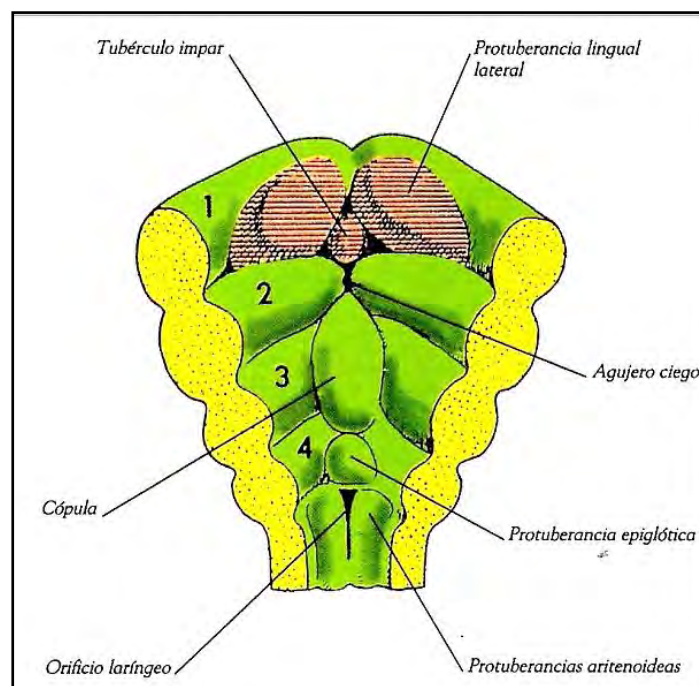
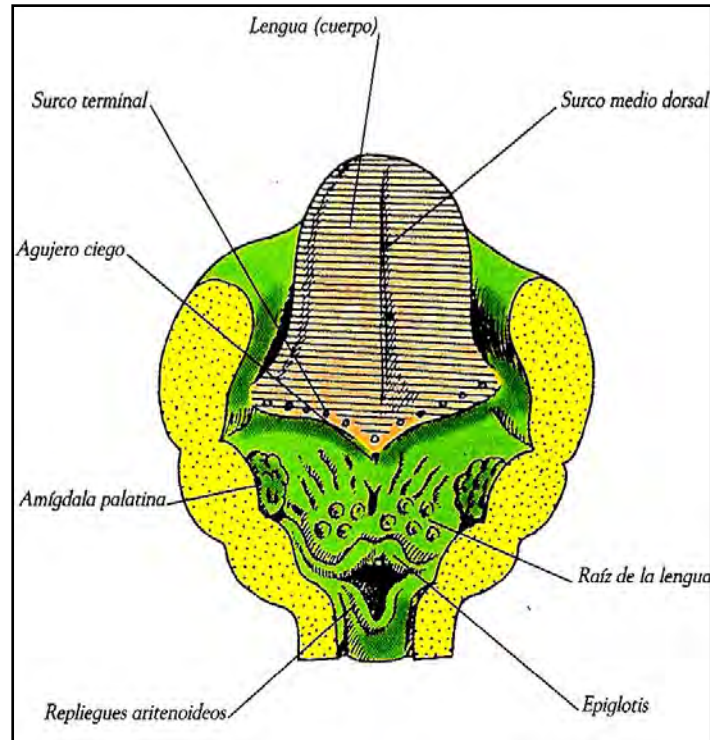


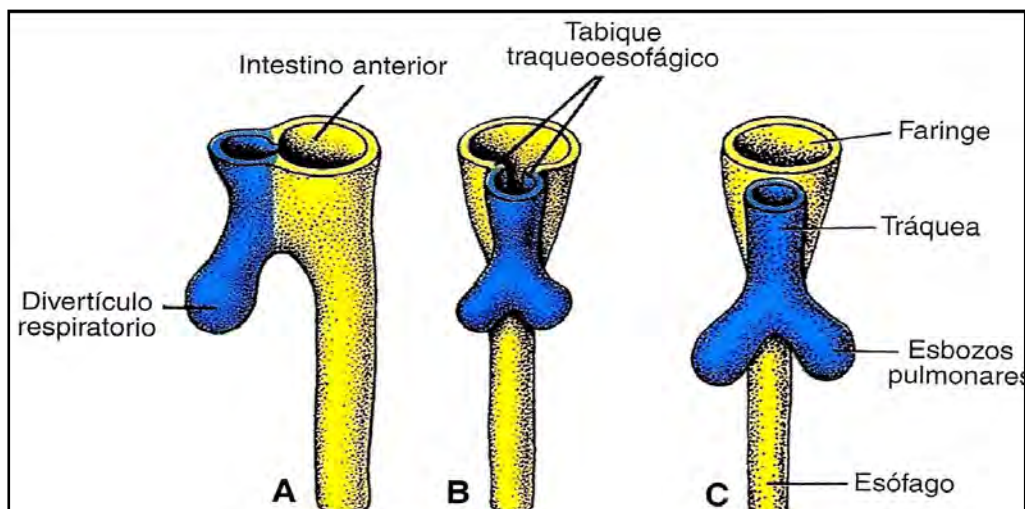
Fig. 43.10 Piso de la faringe primitiva (4 sem.)  
(Embriología Humana, Gómez Dumm CLA).

La **figura 43.11** presenta las protuberancias linguales laterales fusionadas para formar el *cuerpo de la lengua*, con un *surco medio dorsal*. La raíz de la lengua que comprende el tercio posterior queda separada por un *surco terminal* correspondiente a la *V lingual*. La raíz lingual proviene de los arcos branquiales segundo, tercero y parte del cuarto.



**Fig. 43.11** Piso de la faringe primitiva (feto)  
(Embriología Humana, Gómez Dumm CLA).

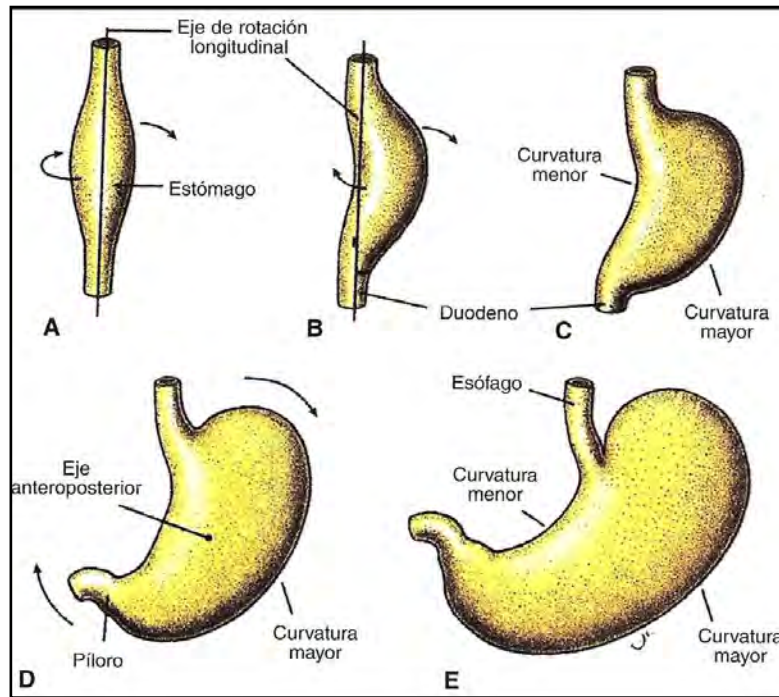
**2. Esófago:** se desarrolla a partir del intestino anterior entre el brote traqueo-pulmonar y el estómago. En octava semana su luz está ocluida, pero luego se canaliza. El músculo de la *región caudal* es liso y se origina en el *mesodermo esplácnico*. El *músculo estriado* de la región craneal deriva de la *transdiferenciación de miocitos lisos*. La pared muscular esofágica está inervada por el *nervio vago*. El *tabique traqueo-esofágico* separa el divertículo respiratorio del intestino anterior (**fig. 43.12**).



**Fig. 43.12** Desarrollo del esófago (Langman).

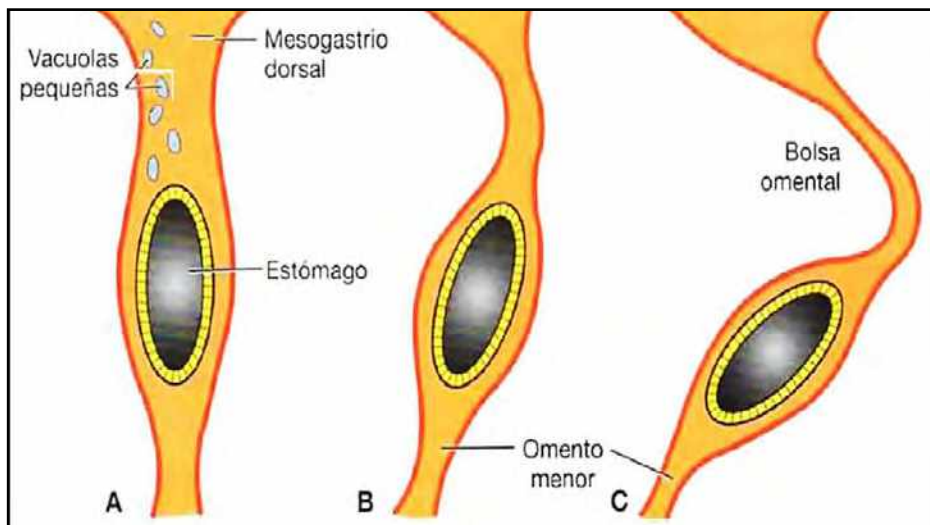
El factor de transcripción que diferencia el esófago es el **SOX-2**.

**3. Estómago:** se forma por dilatación de la porción caudal del intestino anterior. El estómago *rota 90° alrededor de su eje longitudinal en el sentido de las agujas del reloj*. Esto hace que su lado izquierdo mire hacia la parte anterior y el lado derecho, hacia la posterior (**fig. 43.13 A-C**). Durante la rotación, la pared posterior original crece más rápido que la anterior, lo que genera las *curvaturas menor y mayor*. La *parte caudal o pilórica* se desplaza hacia la derecha y arriba, y la *porción cefálica o cardial* se desplaza hacia la izquierda y hacia abajo, según un eje anteroposterior (**fig. 43.13 D-E**).



**Fig. 43.13 Desarrollo del estómago** (Langman).

El *mesogastrio dorsal* presenta pequeñas vacuolas y detrás del estómago se forma la *bolsa omental* (**fig. 43.14**).

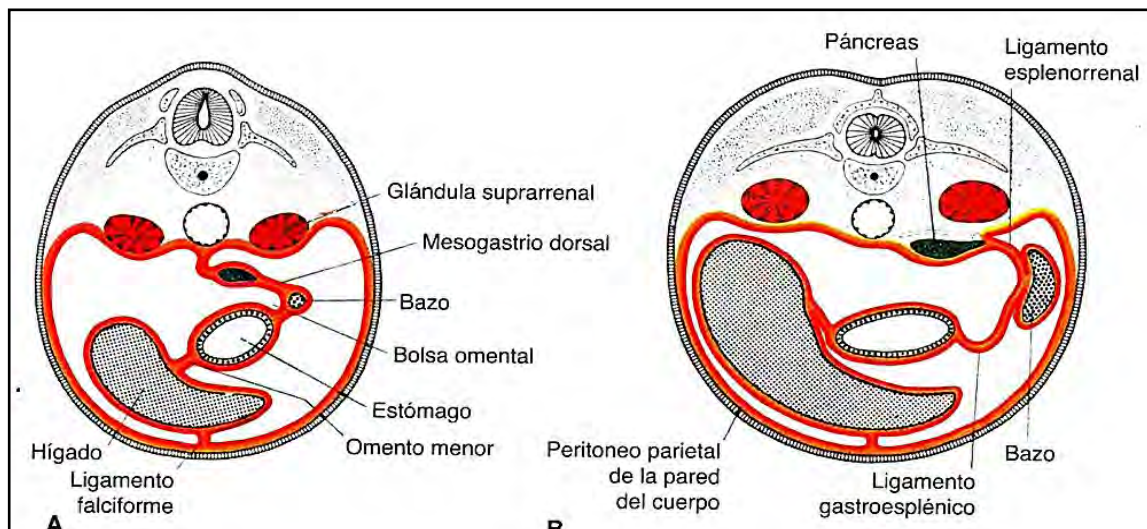


**Fig. 43.14 Embrión 4 semanas: bolsa omental** (Langman).



El estómago está unido a la pared dorsal mediante el **mesogastrio dorsal** y a la pared ventral mediante el **mesogastrio ventral**. Su rotación y crecimiento alteran la posición de dichos mesenterios. La rotación alrededor del eje longitudinal tira del mesogastrio dorsal hacia la izquierda, originando un espacio detrás del estómago denominado **bolsa omental (trascavidad de los epiplones o saco peritoneal menor)**. Esta rotación tira del mesogastrio ventral hacia la derecha. En este momento aparece el primordio del **bazo** como una proliferación mesodérmica entre las dos hojas del **mesogastrio dorsal**. La porción del mesogastrio dorsal situada entre el bazo y la línea media, se desplaza hacia la izquierda y se fusiona con el peritoneo de la pared posterior. La hoja posterior del mesogastrio dorsal y el peritoneo en esta línea de fusión degeneran. El bazo, en su posición intraperitoneal, queda conectado a la pared corporal en la región del riñón izquierdo, mediante el **ligamento esplenorrenal** y al estómago, mediante el **ligamento gastroesplénico**. El **páncreas** crece dentro del mesoduodeno dorsal, pero que al final su cola se extiende dentro del mesogastrio dorsal y queda en **posición retroperitoneal**.

La **figura 43.15** muestra secciones transversales que permiten ubicar estómago, bazo e hígado respecto a los mesenterios. El páncreas y las suprarrenales quedan retroperitoneales. Se ubican: **A.** Mesogastrio dorsal, bolsa omental, omento menor, ligamento falciforme. **B.** Ligamento esplenorrenal, ligamento gastroesplénico, peritoneo parietal de la pared.



**Fig. 43.15 Secciones transversales de estómago, hígado y bazo (Langman).**

Algunas porciones del tubo digestivo quedan suspendidas de las paredes dorsal y ventral corporales mediante **mesenterios**, que son capas dobles de peritoneo que rodean a un órgano y lo conectan con la pared corporal.

Determinan órganos intraperitoneales y retroperitoneales. Existen **ligamentos peritoneales** que pasan de un órgano a otro o de un órgano a la pared. Los mesenterios y ligamentos proporcionan vasos sanguíneos, nervios y vasos linfáticos a las vísceras abdominales.

Luego se diferencian en:

- Omento menor, mesogastrio dorsal.
- Ligamento falciforme.
- Mesoduodeno dorsal.
- Mesenterio propiamente dicho.
- Mesocolon dorsal (**fig. 43.16**).

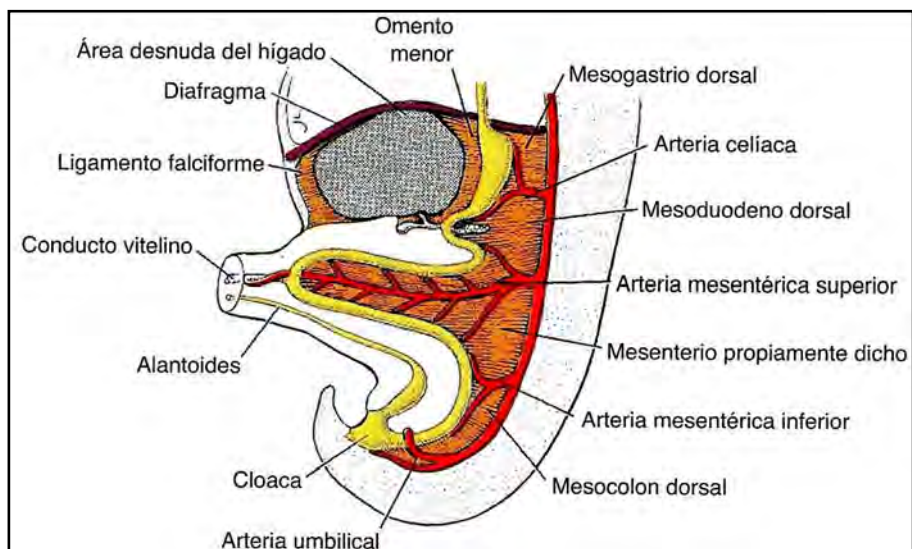


Fig. 43.16 Mesenterios primitivos (Langman).

La rotación del estómago alrededor de su eje anteroposterior hace que el mesogastrio dorsal sobresalga hacia abajo. Se forma un delantal de doble hoja que se extiende por encima del colon transverso denominado **omento mayor**. Sus capas se fusionan y la hoja única cuelga de la curvatura mayor del estómago. En la **figura 43.17** se observan los derivados del **mesenterio dorsal**.

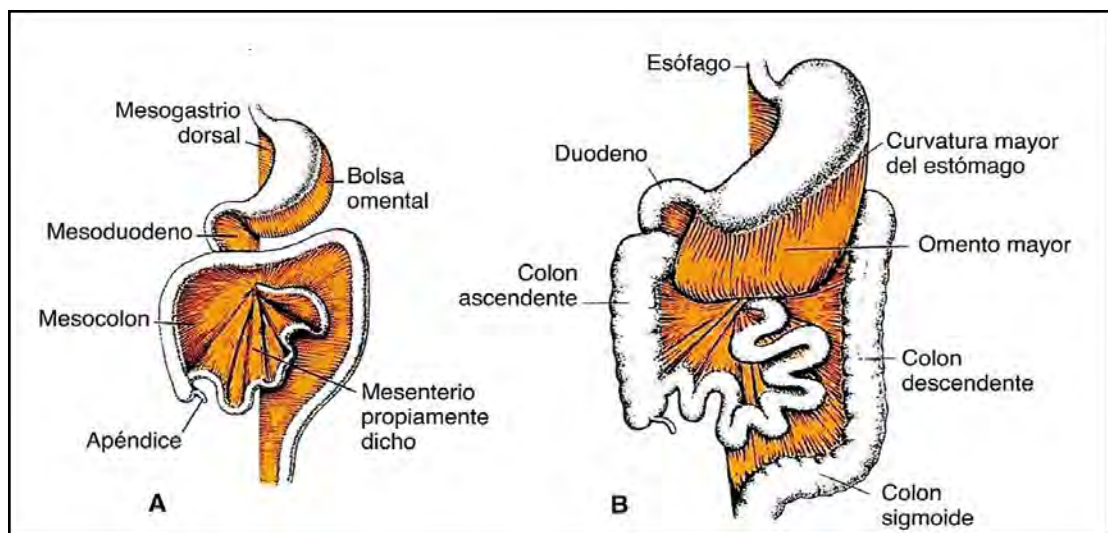


Fig. 43.17 Derivados del mesenterio dorsal (Langman).

La **figura 43.18 A-B** muestra:

**A.** Cuatro meses: relación entre omento mayor, estómago, colon transverso y asas de intestino delgado. El páncreas y el duodeno han quedado retroperitoneales.

**B.** Recién nacido: las hojas del omento mayor se han fusionado entre ellas y con el mesocolon transverso, que cubre el duodeno de ubicación retroperitoneal.

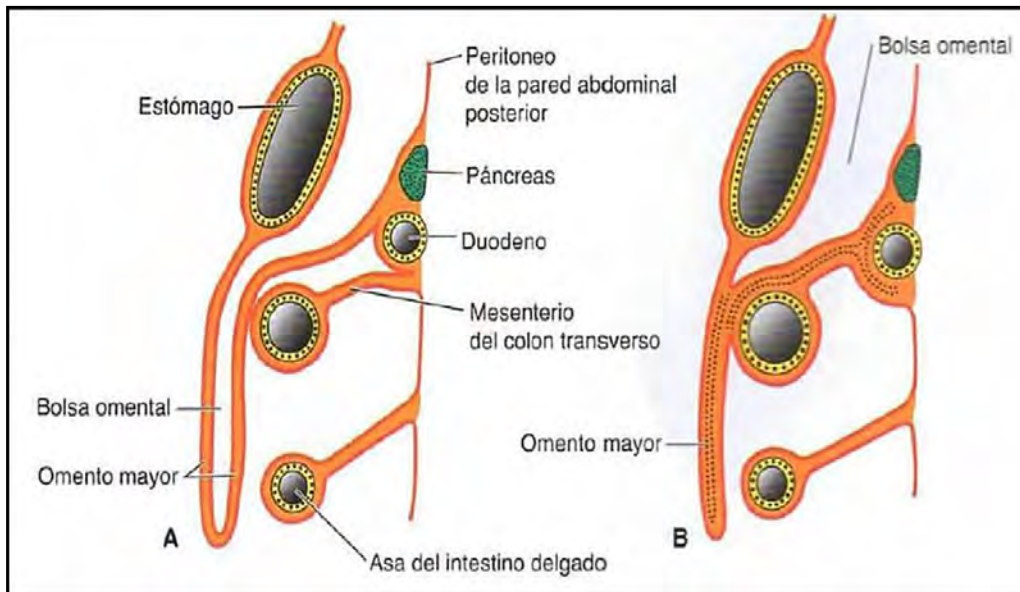


Fig. 43.18 A. Corte sagital A. 4 meses. B. Recién nacido (Langman).

El factor de transcripción que diferencia el estómago es el **SOX-2**.

**4. Duodeno:** se forma en la parte terminal del intestino anterior y la parte cefálica del intestino medio. La rotación del estómago determina la forma de C del duodeno y se produce un desplazamiento duodenal hacia la derecha.

El duodeno y la cabeza del páncreas se ubican contra la pared dorsal corporal, en una *posición retroperitoneal*. El mesoduodeno dorsal desaparece, excepto en el bulbo duodenal. Durante el segundo mes, la luz duodenal se oblitera y luego se recanaliza (Fig. 43.19-43.20).

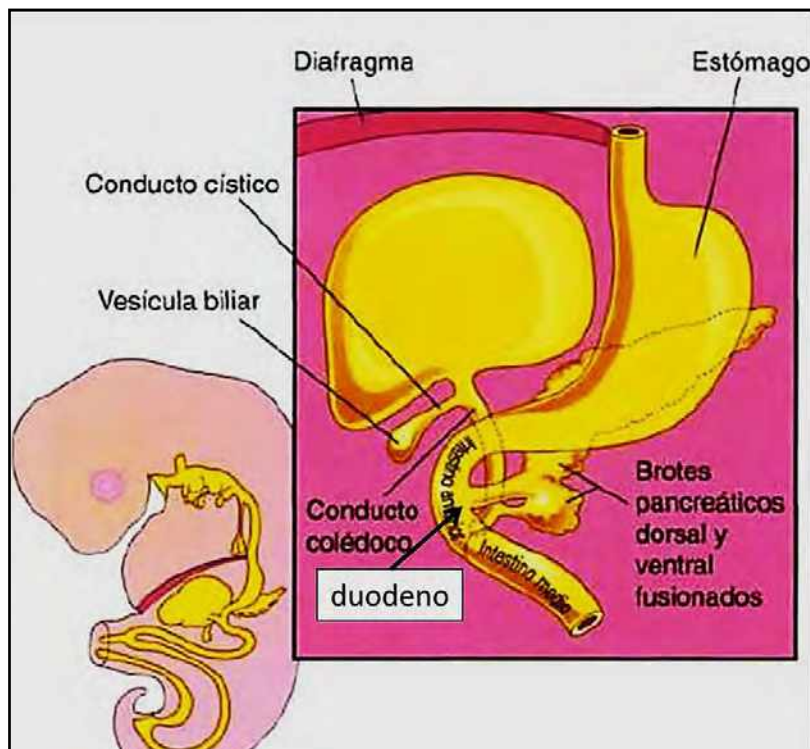


Fig. 43.19 Formación del duodeno (Moore).

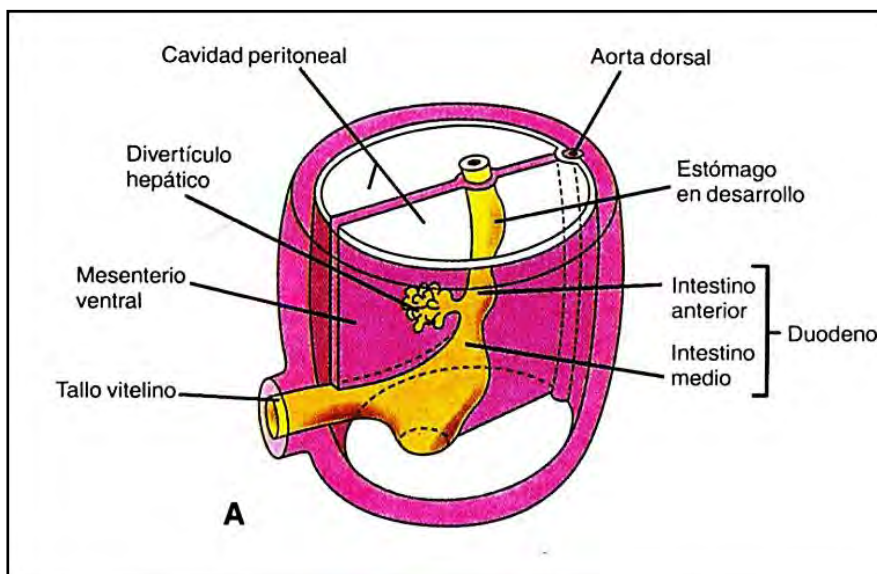


Fig. 43.20 Duodeno (Moore).

El factor de transcripción que diferencia el duodeno es el **PDX-1**.

**5. Hígado y vías biliares:** el *divertículo o yema hepática* (esbozo hepatobiliar) aparece en la mitad de la tercera semana como una *proliferación endodérmica* en el extremo distal del intestino anterior. El divertículo hepático crece ventralmente hacia el septo transverso ubicado entre el pedículo vitelino y la cavidad pericárdica. Durante la sexta semana el *conducto hepatobiliar* ha originado la *vesícula biliar*, en conexión con el *conducto cístico*, cuya desembocadura limita el conducto *colédoco*.

**Figura 43.21A-B:** en **A** se observa el hígado en desarrollo en un embrión de aprox. 25 días: se forma la *yema hepática* a partir del endodermo que reviste el intestino anterior. En **B** (embrión de aprox. 32 días) se forman *cordones hepatocíticos* que penetran el mesénquima del septo transverso. El brote endodérmico también dará el *epitelio de las vías biliares intrahepáticas*. En etapa posterior, los cordones hepatocíticos se mezclan con las venas vitelinas y se forman los *sinusoides hepáticos*. Las *células hematopoyéticas*, las *células de Kupffer* y las *células del conectivo* derivan del *mesodermo del septo transverso*.

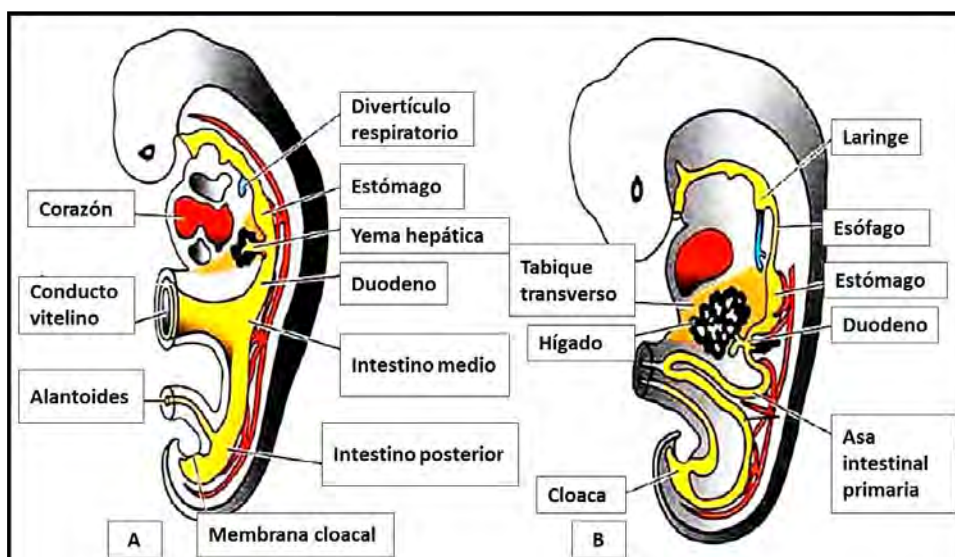


Fig. 43.21 A-B. Desarrollo hepático (25 y 32 días aprox.) (Langman).

El mesodermo del septo transversal origina la *cápsula de Glisson*, el *epiplón menor* (entre hígado y estómago) y el *ligamento falciforme* (entre la glándula y la pared ventral del abdomen). En la semana 12, los hepatocitos elaboran bilis, por lo que el meconio eliminado al nacer, tiene color verdoso oscuro.

La **figura 43.22** muestra un embrión de 36 días aprox. con hígado en expansión caudal dentro de la cavidad abdominal.

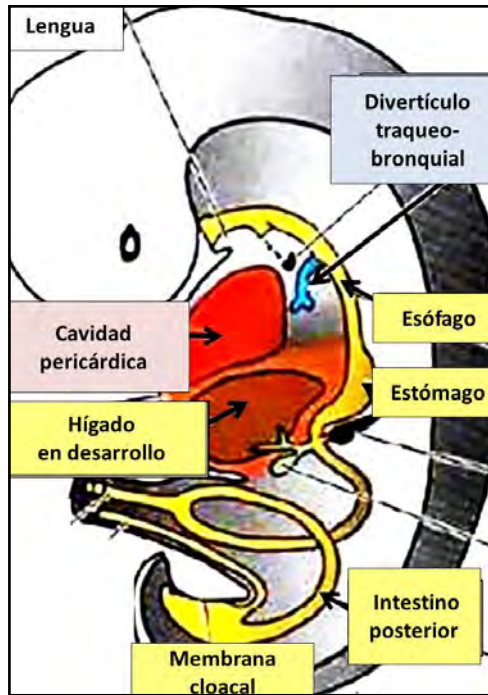


Fig. 43.22 Hígado en desarrollo (Langman).

En la **figura 43.23** se ve el *ligamento falciforme* que se extiende entre el hígado y la pared abdominal y el *omento menor* que une hígado e intestino anterior. El hígado está completamente rodeado de peritoneo, excepto en el área de contacto con el diafragma o área desnuda del hígado.

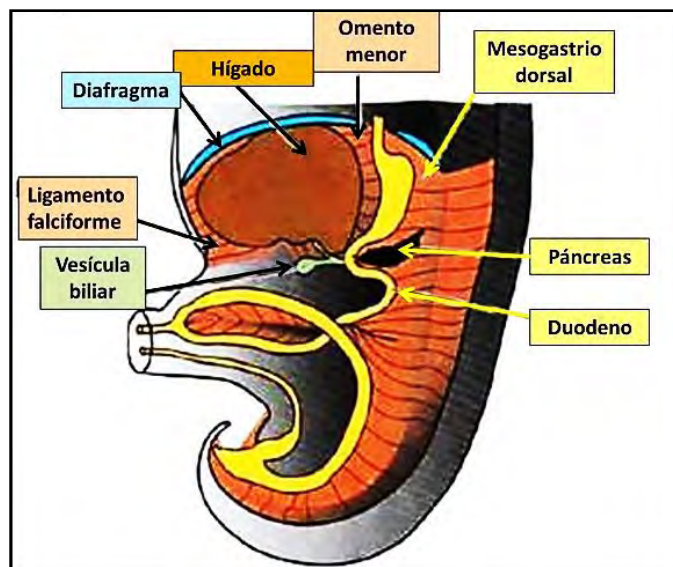


Fig. 43.23 Hígado en desarrollo (Langman).

Vías biliares: el pedículo que comunica el *conducto hepático y cístico* se convierte en *colédoco* (Fig. 43.24).

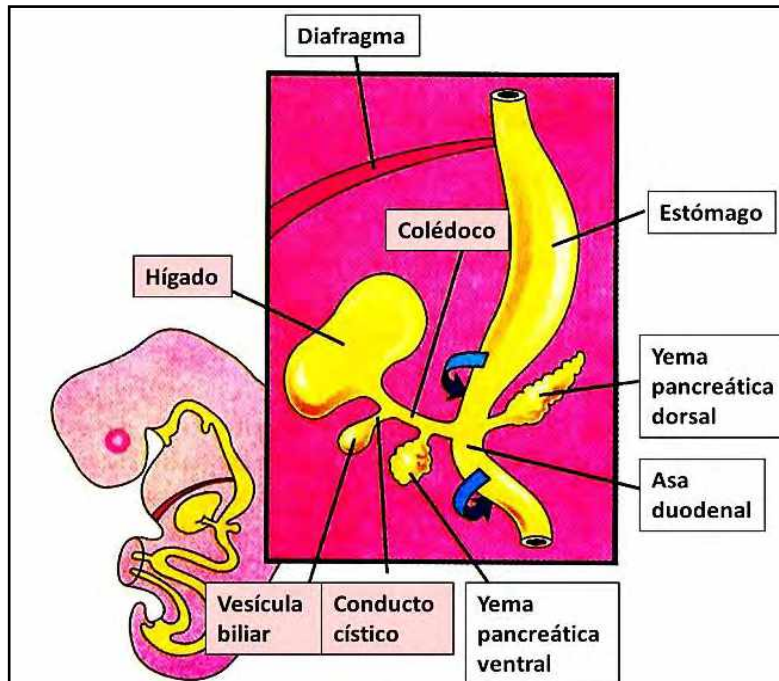


Fig. 43.24 Vías biliares (Moore).

El cuadro 43.4 muestra la histogénesis del hígado y de las vías biliares.

Cuadro 43.4		Histogénesis	Semanas	
Intestino anterior	Hígado	Hepatocitos	Endodermo	
		Epitelio de revestimiento: conductos biliares intrahepáticos		
		Células hematopoyéticas		Mesénquima del septum transversum
		Células del conectivo		
		Células de Kupffer		
	Células de Ito			
	Colédoco	Epitelio de revestimiento	Endodermo	Semanas 5 y 6
Vesícula biliar y conducto cístico				

#### Embriología molecular hepática:

- El *endodermo inicial* genera *endodermo hepático* por *inducción primaria*.
- Por *inducción secundaria* y **BMP** se originan los *cordones hepáticos* que primero no tienen depósito de glucógeno y luego se cargan de glucógeno por *inducción terciaria*.
- El *mesodermo hepatocárdico* origina *mesodermo cardíaco* y *mesodermo hepático* que dará *endotelio hepático* (Fig. 43.25).

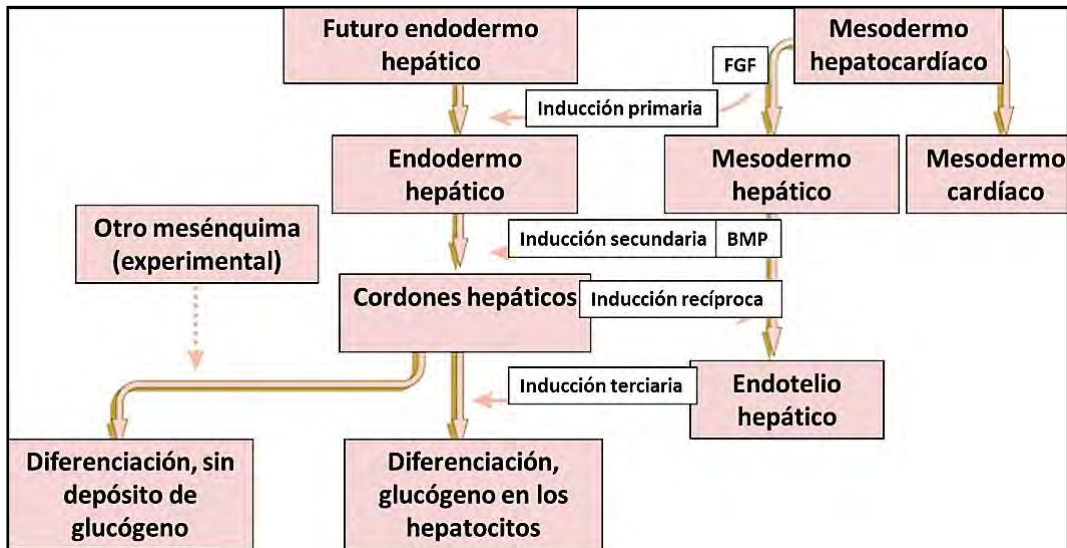


Fig. 43.25 Morfogénesis hepática (Carlson).

El mesodermo cardíaco instruye al endodermo intestinal para que exprese genes hepáticos específicos y para que actúen **FGF-2** y **BMP**.

### 6. Páncreas:

Desde el duodeno primitivo nace un *brote pancreático dorsal*, a la altura del brote hepatobiliar. Desde la extremidad proximal de este conducto aparece el *brote pancreático ventral* que acompaña al colédoco en su movimiento, acercándose al brote pancreático dorsal. En estadio de la sexta semana, algo más avanzado, se nota que el colédoco ha completado su rotación por detrás del duodeno. El brote pancreático ventral ha quedado ubicado por debajo del brote pancreático dorsal. Ambos esbozos desembocan separadamente en el duodeno (Fig. 43.26).

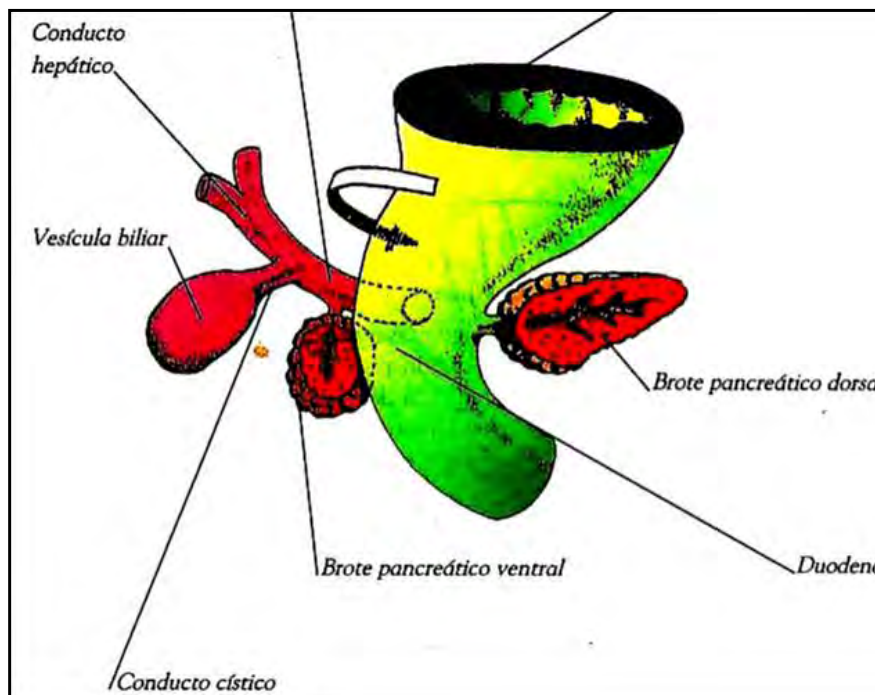


Fig. 43.26 Morfogénesis pancreática (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA).

En un embrión de séptima semana, se nota que tanto el parénquima como los conductos excretores de ambos brotes pancreáticos se han fusionado. El esbozo ventral forma la parte inferior de la cabeza del páncreas, mientras que el resto del órgano se origina a partir del brote dorsal. Al fusionarse las vías excretoras, el conducto del brote pancreático ventral, unido con la porción distal del conducto del brote dorsal, forman el *conducto principal de Wirsung*, que se abre en el duodeno conjuntamente con el colédoco, en la denominada *carúncula mayor*. La porción proximal del conducto del brote dorsal se oblitera o bien origina el *conducto accesorio de Santorini*, que en algunos casos puede desembocar separadamente en el duodeno, a nivel de la *carúncula menor* (fig. 43.27).

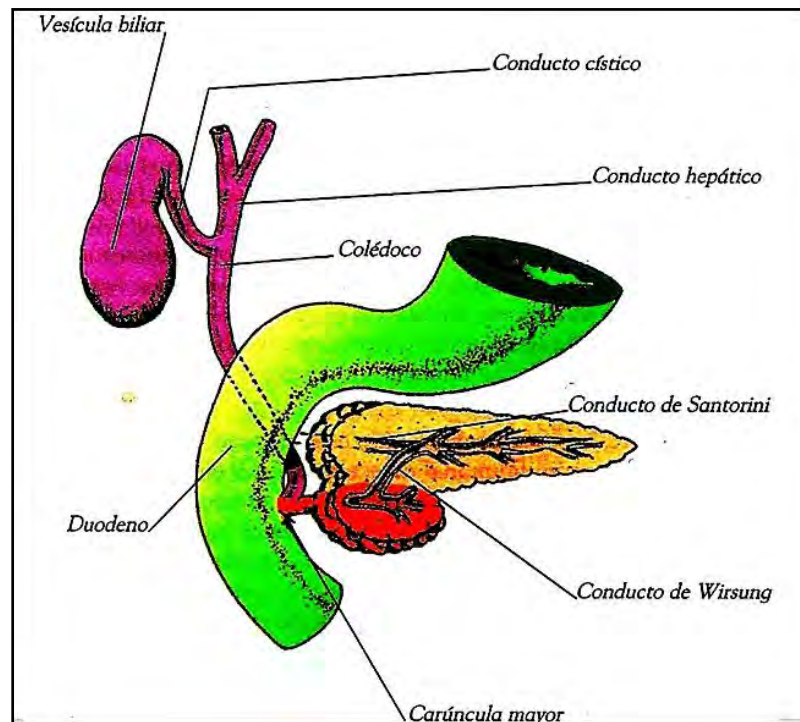


Fig. 43.27 Morfogénesis pancreática (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA).

#### Embriología molecular pancreática (figs. 43.28-43.29):

Se sabe que la notocorda, a través de **FGF-2** y de la **activina  $\beta$** , inhibe las moléculas de señal **Shh** e **Ihh**, que son mediadores tempranos a nivel de los centros organizadores. Dicha inhibición permite que, en la zona del intestino primitivo donde se desarrolla el páncreas, se exprese **Hb-9**, primero en la región dorsal y luego en la ventral. En el primordio pancreático comienza ahora a expresarse el factor de transcripción **PDX-1**, fundamental para la maduración del tejido endocrino.

El endodermo estimula la diferenciación del mesénquima vecino, que a su vez, a través de la producción de la **folistatina**, promueve el desarrollo del componente exocrino del páncreas, e inhibe el crecimiento del tejido endocrino. Además, el **Isl-1** representa otro factor de acción temprana, que ejerce la inducción del mesénquima del brote dorsal, así como la formación de islotes pancreáticos. A nivel de ambos brotes pancreáticos, el endodermo del intestino primitivo forma cordones celulares que luego se ramifican y originan conductos. A partir de los mismos, escapan células que se agrupan para constituir islotes incipientes, que luego adquieren su propia vascularización. Los conductos también se diferencian en acinos, para dar origen al páncreas exocrino.

Al principio, los brotes pancreáticos están formados por células indiferenciadas, sin enzimas ni hormonas detectables. Estos elementos originan células consideradas *protodiferenciadas*, donde comienza a expresarse el **PDX-1**. Las células protodiferenciadas producen dos líneas: las *células precursoras endocri-*



nas y las células precursoras exocrinas. Las primeras, que expresan **PDX-1** y **Ngn-3**, pueden dividirse en nuevos elementos precursores, o bien en *células diferenciadas* (postmitóticas), que ya contiene gránulos de secreción endocrina. Estas células comienzan a expresar **Neuro-D**, **Isl-1**, **Pax-6**. Las células postmitóticas endocrinas se diferencian finalmente en células secretoras de glucagón (alfa), insulina (beta), somatostatina (delta) y polipéptido pancreático (PP), siguiendo un orden cronológico. Por otra parte, las células precursoras exocrinas, que expresan **PDX-1** y **p48**, ya contienen varias enzimas pancreáticas en poca cantidad. Estas células se diferencian en *células postmitóticas acinares*, p48+, que contienen gránulos de zimógeno, y en las cuales se detectan claramente las enzimas digestivas propias del páncreas. La diferenciación de las células precursoras está mediada por el sistema **NOTCH**, que inhibe la línea endocrina y estimula la exocrina.

Los estudios en embriones y fetos humanos han revelado que, durante la séptima semana, el primordio pancreático contiene conductos ramificados rodeados de mesénquima laxo. Durante la octava semana existen células que forman grupos heterogéneos y dispersos; la mayoría de dichas células coexpresan insulina, glucagón y somatostatina. Esa coexpresión disminuye luego de la novena semana, y aparecen células positivas para el polipéptido pancreático. Finalmente, cada tipo celular produce y segrega su hormona definitiva. Durante la undécima semana, la estructura lobular está claramente definida, lo mismo que ambos componentes: acinos e islotes pancreáticos. La insulina y el glucagón se detectan en la sangre circulante del feto al final del quinto mes.

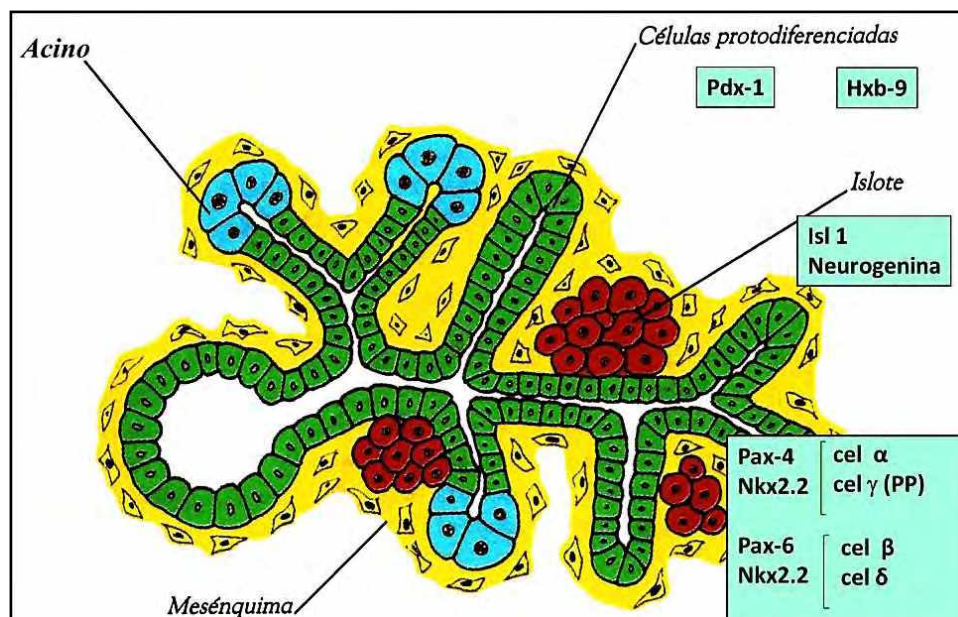


Fig. 43.28 Embriología molecular pancreática (Embriología Humana, Gómez Dumm CLA).

La **Figura 43.29** resume la embriología molecular pancreática, considerando *células progenitoras endocrinas* y *células comprometidas endocrinas* que dan *células diferenciadas endocrinas*, así como *células progenitoras exocrinas* y *células diferenciadas exocrinas*.

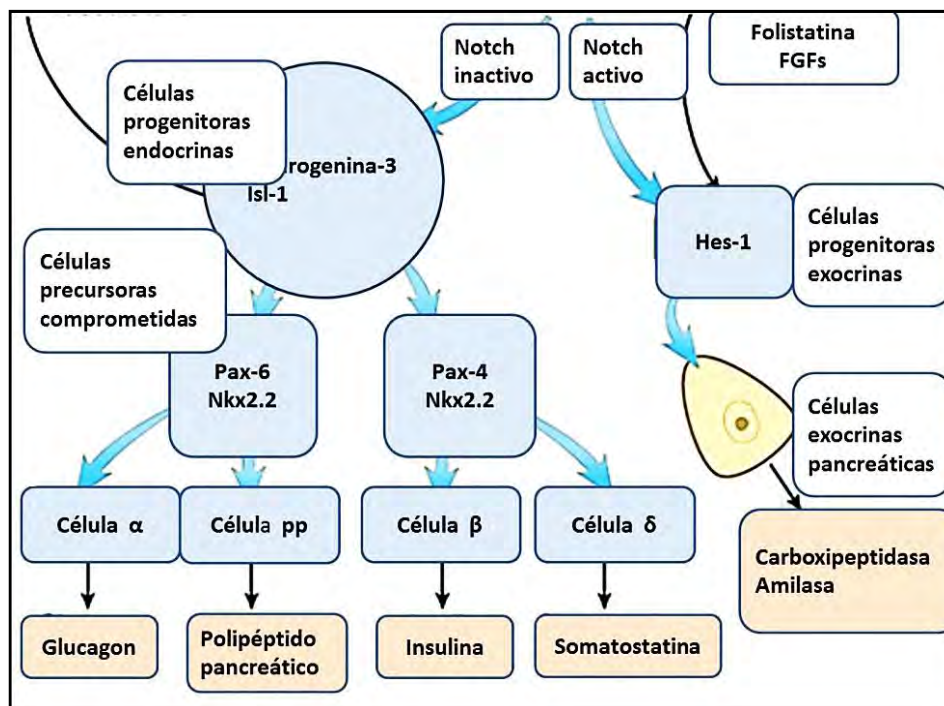


Fig. 43.29 Embriología molecular pancreática (Carlson).

## 7. Intestino:

A partir del intestino medio se forma el *asa intestinal primitiva* que se comunica con el saco vitelino y que va desde el duodeno hasta el comienzo del intestino posterior. El asa tiene dos partes: una *rama cefálica* y una *rama caudal*. Está irrigada por la *arteria mesentérica superior* (Fig. 43.30).

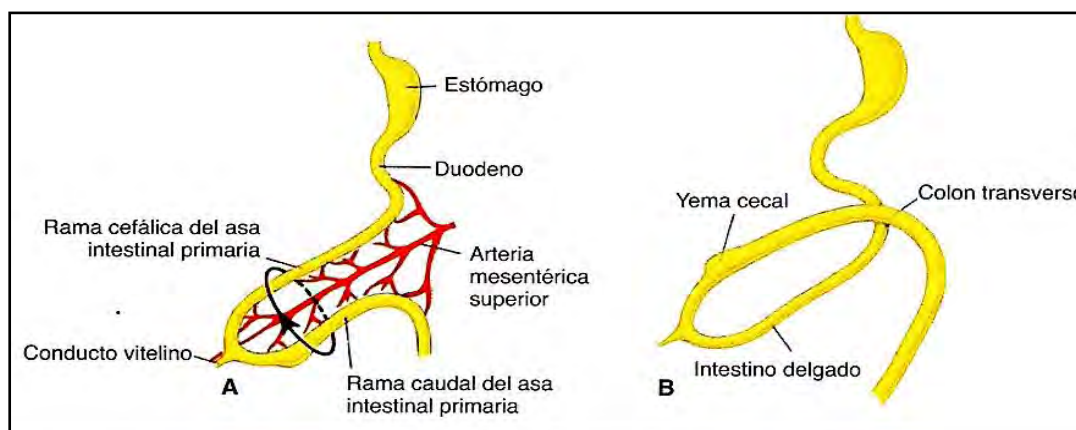


Fig. 43.30 Asa intestinal primitiva. Flecha: rotación antihoraria (Langman).

En quinta semana, se observa que el borde dorsal del asa intestinal primitiva permanece unida al peritoneo parietal por medio del *mesenterio dorsal*. En sexta semana las ramas del asa intestinal han rotado 90 grados sobre el eje de la mesentérica superior. En la rama caudal ya se ve una dilatación que es el esbozo del *ciego*. En el embrión de octava semana se observa que el asa intestinal primitiva ha completado 180 grados de rotación. La rama cefálica forma las *asas yeyunoileales*. La otra rama determina *ciego, apéndice, colon ascendente y dos tercios proximales del colon transversal*. En este momento se nota una *hernia umbilical fisiológica* (Fig. 43.31), ya que una parte del intestino se ha introducido en el celoma umbilical y persiste varias semanas.

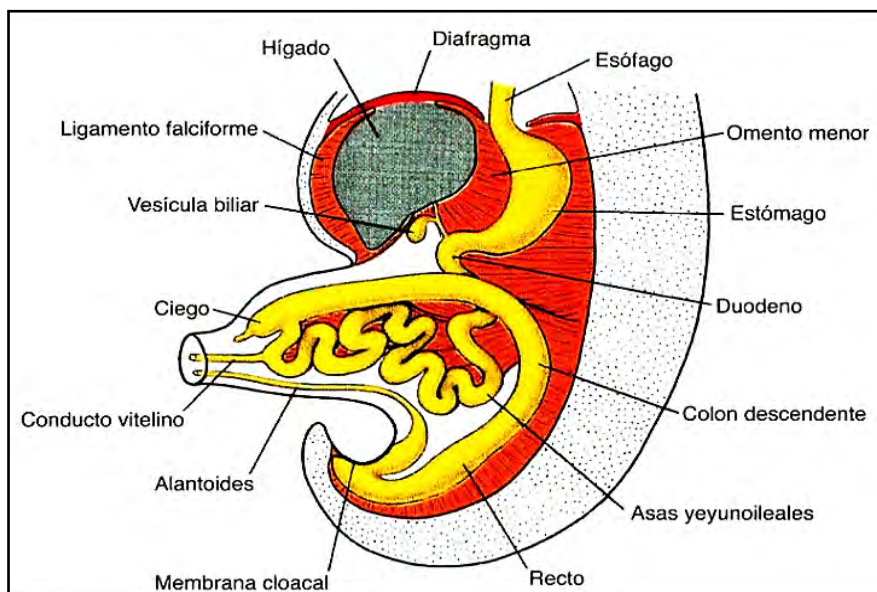


Fig. 43.31 Hernia umbilical (Langman).

Después de la décima semana, el asa intestinal ha completado su rotación antihoraria de 270 grados. Existe un pequeño segmento de conducto vitelino que puede persistir en el adulto y que constituye el *divertículo de Meckel*. El intestino posterior forma tercio distal del *colon transverso*, *colon descendente*, *colon sigmoideo*, *recto*, *parte del conducto anal* y desemboca en la *cloaca* (Fig. 43.32) que presenta una *membrana cloacal* (aposición ecto-endodérmica). El espolón denominado *tabique urorectal* comienza a crecer hacia la membrana cloacal. Cuando contacta se ven *membrana urogenital* y *membrana anal*. El *conducto anorrectal* queda separado del *seno urogenital*. El *conducto anal* presenta una porción superior (endodermo del intestino posterior) e inferior: proctodeo (ectodérmico).

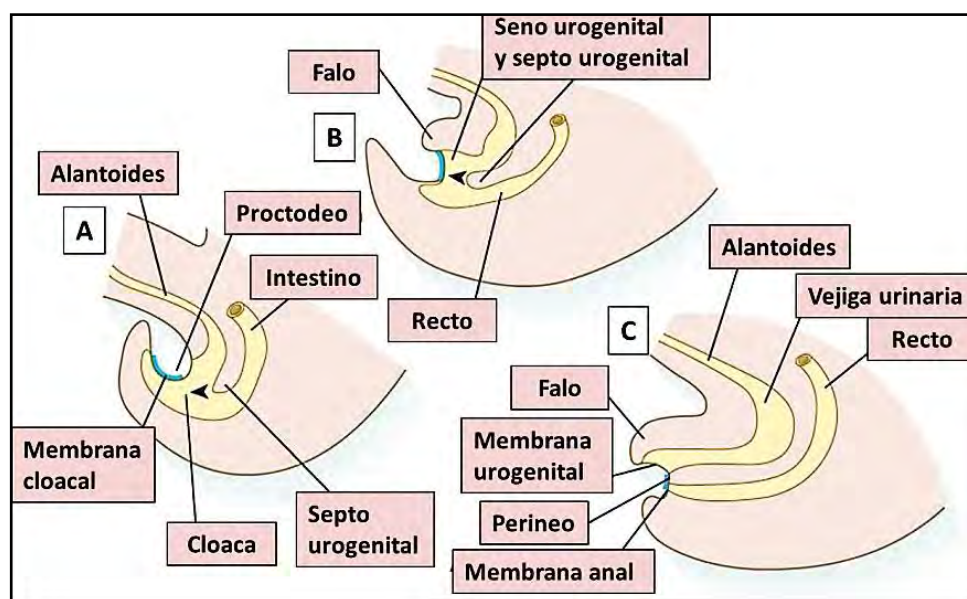


Fig. 43.32 Cloaca (Carlson).

El **cuadro 43.5** muestra los *derivados del mesenterio dorsal y ventral*.

REGIÓN	MESENTERIO DORSAL
Esófago-gástrica	<b>Mesogastrio dorsal o epiplón mayor:</b> cuelga suspendido de la curvatura mayor gástrica, por delante del colon transverso.
Duodenal	<b>Mesoduodeno dorsal.</b>
Yeyuno-ileal	<b>Mesenterio propiamente dicho:</b> rotación y enrollamiento.
Colónica	<b>Mesocolon dorsal.</b>
REGIÓN	MESENTERIO VENTRAL
Esófago-gástrica	<b>Mesogastrio ventral o epiplón menor.</b>
Duodenal	<b>Ligamento gastrohepático:</b> Hígado → curvatura menor gástrica. <b>Ligamento hepaticoduodenal:</b> Hígado → duodeno.

En el **cuadro 43.5** se resumen las rotaciones en intestino anterior y medio.

Cuadro 43.5: Intestino anterior	Estómago	Rotación longitudinal horaria	90°	Lado izquierdo → adelante
				Lado derecho → atrás
		Rotación antero-posterior	Región pilórica	Arriba y a la derecha
			Región cardial	Abajo y a la izquierda
Intestino medio	Asas yeyuno-ileales	Rotación antihoraria de 270°	90° → durante la formación de la hernia fisiológica	
			180° → durante el retorno de las asas intestinales a la cavidad abdominal	

### Embriología molecular del tubo digestivo:

**Sonic Hedgehog (Shh):** su nombre se debe a que, al ser inhibido en moscas mutantes, las larvas desarrollaron una serie de espinas en todo el cuerpo que les confieron un aspecto de erizo. Es una glicoproteína perteneciente a la familia de genes **Hh**, que es secretada mediante mecanismos paracrinos para regular la histogénesis y la organogénesis mediante procesos de proliferación, diferenciación, migración y supervivencia celular, formando campos morfogénicos embrionarios. El desarrollo del aparato digestivo genera una interacción de señales instructivas y permisivas. Aunque el mesodermo tiene un rol muy importante, se requieren señales endodérmicas, mediadas en parte por la familia de moléculas señalizadoras **Shh**. La respuesta a las señales **Shh** a los largo del eje craneocaudal llevan a la formación del intestino anterior, medio y posterior.

**Shh:** agente morfogénico cuyo antagonista molecular es la familia **FGF**. Actúa como una señal inductora, un factor de crecimiento y un agente de supervivencia. De esta forma, su acción a través de factores de transcripción **GLI** (vertebrados: **GLI1**, **GLI2** y **GLI3**) genera gradientes de concentración que regulan

la formación de los tejidos durante el desarrollo embrionario, lo que permite definirlo como un agente morfogénico.

**BMP-4:** activa la expresión del factor de transcripción **FoxF-1**. En ratón la expresión de **FoxF-1** depende de las señales de **Shh** desde el endodermo. La familia **BMP** también es importante en la formación de vellosidades y en el patrón de formación endodérmico/epitelial, mediando relaciones epitelio-mesenquimáticas. La inhibición de **BMP** genera un número exagerado de criptas digestivas.

**Genes HOX:** confieren información respecto a los límites en la regionalización del intestino, por lo que otorgan información posicional. Existe evidencia de una vía **Hedgehog-hacia-Hox** como patrón de crecimiento radial en el desarrollo de vellosidades y criptas. Se ha visto que la vía de señalización **Hedgehog** sirve de morfógeno radial, afectando la posición celular y la proliferación en tejidos mesenquimáticos y epiteliales.

**Wnts** y **FGFs** también cooperan con **Hedgehog** y **BMP** durante el patrón radial del intestino.

**Factores de transcripción:**

Esófago: CSOX-2; estómago: CSOX-2; páncreas: PDX-1; hígado: HOX; intestino delgado: HOX 9-10; ciego: HOX 9-11; intestino grueso: HOX 9-12; cloaca: HOX 9-13 (Fig. 43.33).

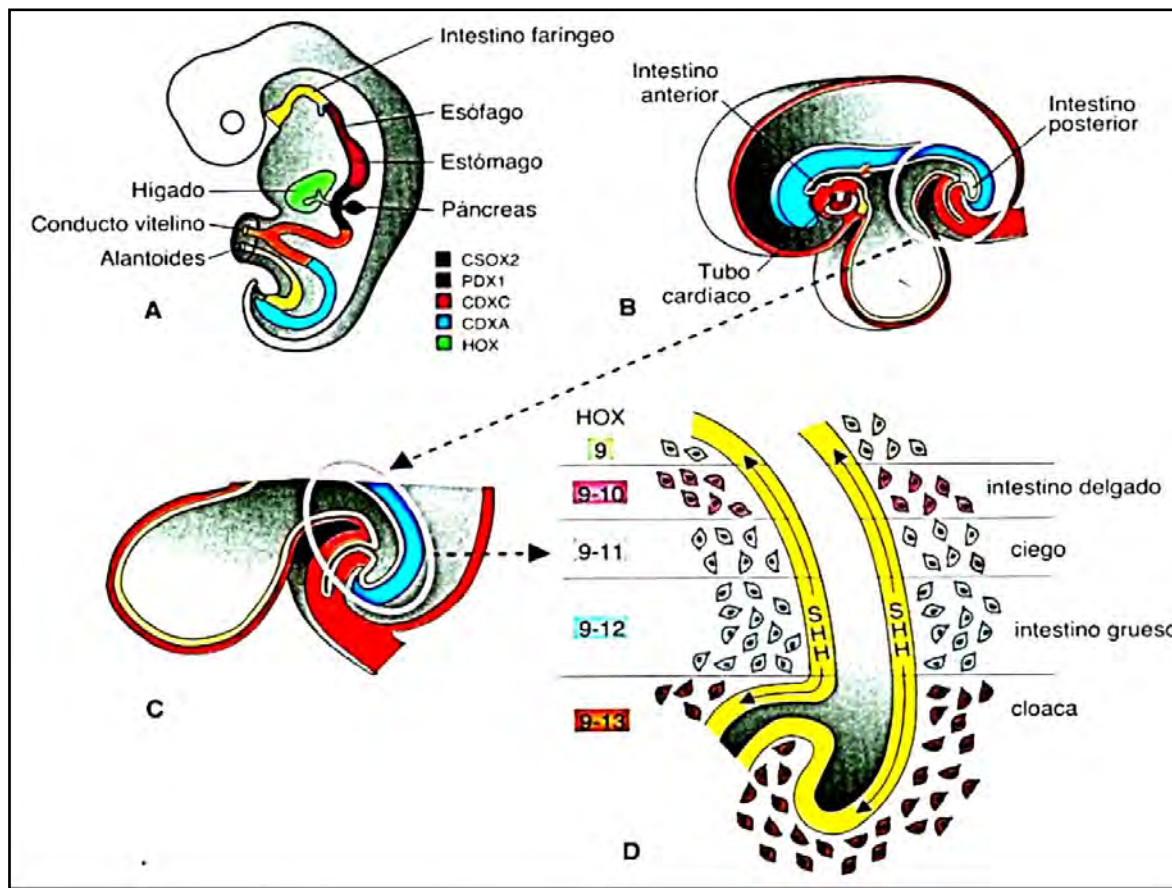


Fig. 43.33 Factores de transcripción en el tubo digestivo (Langman).

La **Figura 43.34** muestra la regulación molecular **HOX** en intestino anterior y medio.

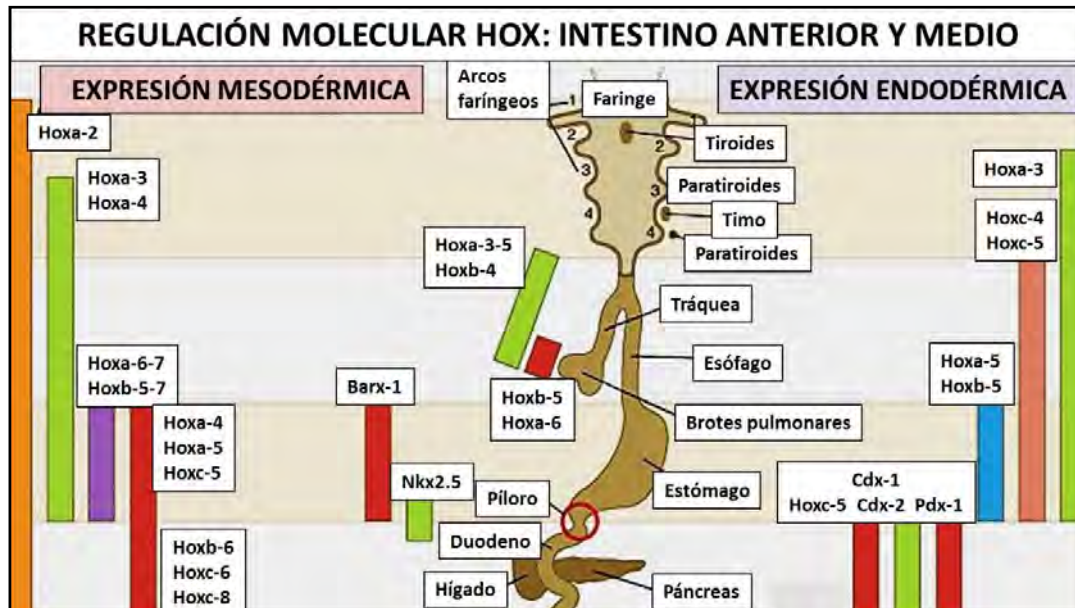


Fig. 43.34 HOX en intestino anterior y medio (Carlson).

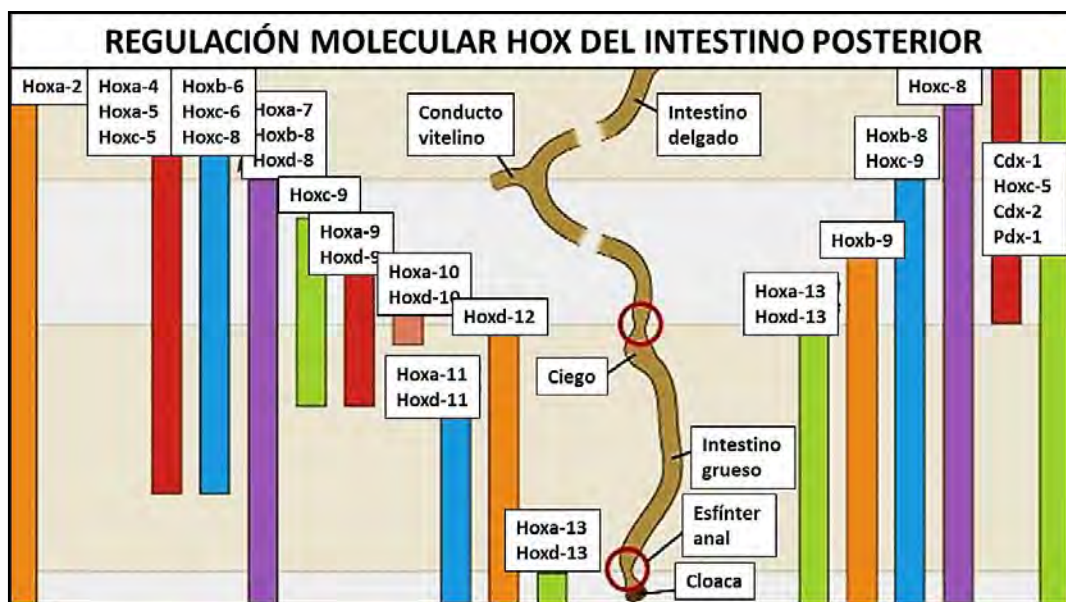


Fig. 43.35 HOX en intestino posterior (Carlson).

## Referencias

- Aza-Blanc P et al. Expression of the vertebrate Gli proteins in *Drosophila* reveals a distribution of activator and repressor activities. *Development* 127(19):4293-301, 2000.
- Bastidas-Ponce A et al. Cellular and molecular mechanisms coordinating pancreas development. *Development* 15; 144(16):2873-2888, 2017.
- Batts LE et al. BMP signaling is required for intestinal growth and morphogenesis. *Dev Dyn* 235:1563-70, 2006.

- Carlson BM. Human Embryology & Developmental Biology. Mosby.
- Choudhry Z et al. Sonic hedgehog signalling pathway: A complex network. *Ann Neurosci* 21(1):28-31, 2014.
- Deschamps J, van Nes J. Developmental regulation of the Hox genes during axial morphogenesis in the mouse. *Development* 132:2931-42, 2005.
- Falkenstein KN, Vokes SA. Transcriptional regulation of graded Hedgehog signaling. *Semin Cell Dev Biol* 33:73-80, 2014.
- Fukuda K, Yasugi S. Versatile roles for sonic hedgehog in gut development. *J Gastroenterol* 37(4):239-46, 2002.
- Gilbert S. *Biología del Desarrollo*. Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana, 2005.
- Gómez Dumm CLA y col. *Embriología humana. Atlas y texto*.
- Harris MP et al. Shh-Bmp2 signaling module and the evolutionary origin and diversification of feathers. *J Exp Zool* 294(2):160-76, 2002.
- Langman-Sadler. *Embriología médica*. Lippincott. Williams & Wilkins.
- Larsen HL, Grapin-Botton A. The molecular and morphogenetic basis of pancreas organogenesis. *Semin Cell Dev Biol* 66:51-68, 2017.
- McLin VA, Henning SJ, Jamrich M. The role of the visceral mesoderm in the development of the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 136:2074-91, 2009.
- Moore-Pesaud. *Embriología clínica*. Mc Graw Hill.
- Ramsbottom SA, Pownall MA. Regulation of hedgehog signalling inside and outside the cell. *J Dev Biol* 4(23):1-20, 2016.
- Roa I, Meruane M. Digestive system development. *Int J Morphol* 30(4):1285-1294, 2012.
- Roberts DJ. Molecular mechanisms of development of the gastrointestinal tract. *Dev Dyn* 219(2):109-20, 2000.
- Tiyaboonchai A et al. GATA6 desempeña un papel importante en la inducción del endodermo definitivo humano, el desarrollo del páncreas y la funcionalidad de las células  $\beta$  pancreáticas. *Informes de células madre* 8 (3): 589-604, 2017.
- Tremblay KD, Zaret KS. Distintas poblaciones de células de endodermo convergen para generar la yema del hígado embrionario y los tejidos ventrales del intestino anterior. *Dev Biol* 280(1):87-99, 2005.
- Villasenor A, Stainier DYR. In the development of the hepatopancreatic ductal system. *Semin Cell Dev Biol* 66:69-80, 2017.

HISTOLOGÍA E HISTOPATOLOGÍA DEL APARATO DIGESTIVO

La **figura 44.1** muestra los órganos del aparato digestivo.

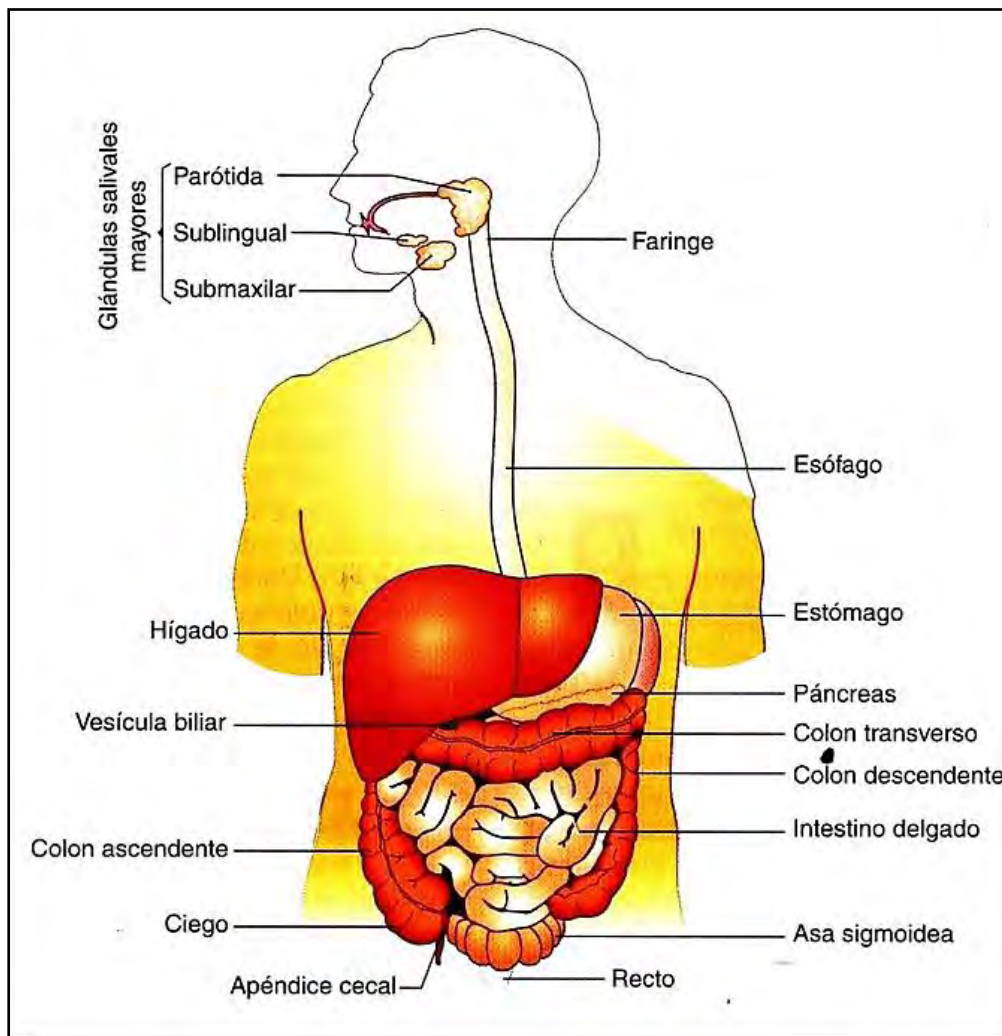


Fig. 44.1 Aparato digestivo (slideshare).

Aparato digestivo: **cuadro 44.1:**



Cavidad oral-orofaringe			
Tubo digestivo	Esófago		
	Estómago		
	Intestino delgado	Duodeno	
		Yeyuno	
		Ileon	
	Intestino grueso	Apéndice	
		Ciego	
		Colon	Ascendente
			Transverso
			Descendente
Sigmoides			
Recto → conducto anal			

**Histogénesis:** cavidad oral, faringe, esófago y estómago: epitelio de revestimiento y glándulas derivan del endodermo. Los tejidos conectivo y muscular se originan en el mesodermo esplacno-pleural.

**Histofisiología:** en la cavidad oral se hace la masticación de los alimentos y la lengua aporta el órgano del gusto. El bolo alimenticio pasa a través del esófago al estómago donde los jugos gástricos disuelven los alimentos.

**1. Cavidad oral-orofaringe:** mucosa: epitelio plano estratificado no queratinizado - lámina propia. Dientes: esmalte, dentina, odontoblastos y fibroblastos pulpaes.

**2. Lengua:** bloque central de *fibras musculares estriadas viscerales*. Presenta *papilas linguales*: fungiformes, caliciformes, foliadas con corpúsculos gustativos y filiformes sin corpúsculos gustativos.

**3. Esófago:** tubo de unos 25 cm que conduce los alimentos desde la cavidad bucal hacia el estómago e impide el reflejo del jugo gástrico. Tiene *esfínteres*, el superior que está compuesto por *músculo estriado*, se encuentra cerrado en forma tónica y se abre con la deglución. El *esfínter inferior* es auxiliado por el músculo estriado del diafragma.

El esófago presenta las siguientes capas:

1. *Mucosa*: epitelio plano estratificado no queratinizado - *lámina propia* con glándulas cardiales. 2. *Submucosa*: glándulas mucosas. 3. En el tercio superior hay *muscular externa* que tiene *fibras musculares estriadas viscerales* y el tercio distal presenta *fibras musculares lisas*. 4. *Adventicia/serosa*.

**4. Estómago:** *cardias, cuerpo, fondo y antro pilórico* (con esfínter pilórico).

El estómago cumple funciones de amasado y mezclado de los alimentos; secreta el jugo gástrico (ácido clorhídrico, enzimas proteolíticas: pepsina y factor intrínseco). El estómago presenta las siguientes capas:

1. *Mucosa*: epitelio simple cilíndrico con invaginaciones (fovéolas) donde desembocan las glándulas cardiales, corpofúndicas y pilóricas. 2. *Muscular*: gran desarrollo. 3. *Serosa*.

El *cardias* ocupa 1-3 cm y sus glándulas enrolladas (1/3 del espesor de la mucosa) producen moco alcalino para proteger la mucosa gástrica. El *cuerpo* y el *fondo* ocupan la mayor parte del estómago. Contienen glándulas productoras de ácido clorhídrico y *fovéolas* de profundidad moderada (1/4 del espesor de la mucosa). En el fondo de la foveola desembocan hasta 7 glándulas gástricas que presentan: *células mucosas del cuello* (ubicación: cuello; secreción: moco), *células madre* (ubicación: parte superior del cuello; función: renovación del epitelio), *células parietales eosinófilas* (ubicación: parte superior y media de la glándula; secreción: ácido clorhídrico y factor intrínseco: glucoproteína necesaria para la absorción de la vitamina B12), *células principales basófilas serosas* (ubicación: parte inferior de la glándula; secreción: pepsinógeno que se transforma en pepsina) y *células endocrinas* (somatostatina, serotonina, histamina, gastrina, polipéptido pancreático). El estómago distal presenta un marcapaso activo que cumple funciones de mezclado. El músculo oclisor de la salida gástrica es el *esfínter pilórico* y entrega el quimo al

duodeno. La última porción gástrica o *antro pilórico* presenta *fovéolas* profundas y *glándulas* ramificadas enrolladas (1/2 del espesor de la mucosa) que secretan moco, pepsina y lisozima.

La secreción del jugo gástrico es compleja y comprende mecanismos estimuladores e inhibidores. Estimulación: fase cefálica, gástrica e intestinal. Las células parietales tienen receptores histamínicos H2, receptores de acetilcolina y receptores de gastrina. El nervio vago aporta: acetilcolina, las células endócrinas enterocromafines: histamina y las células endócrinas G de las glándulas pilóricas: gastrina (cuadro 44.2).

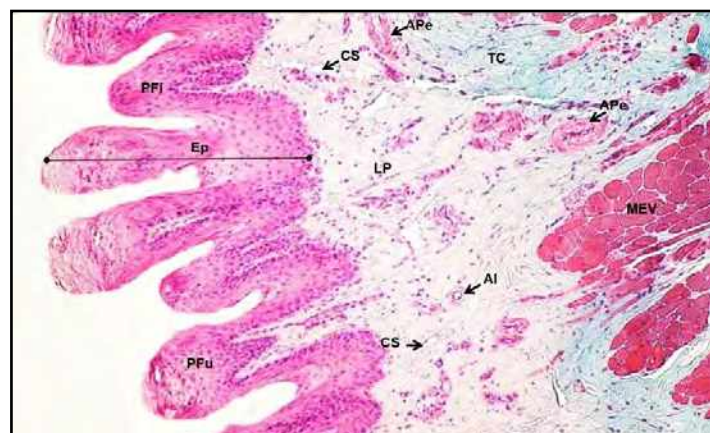
Cuadro 44.2



**Capas de la pared del tubo digestivo:**

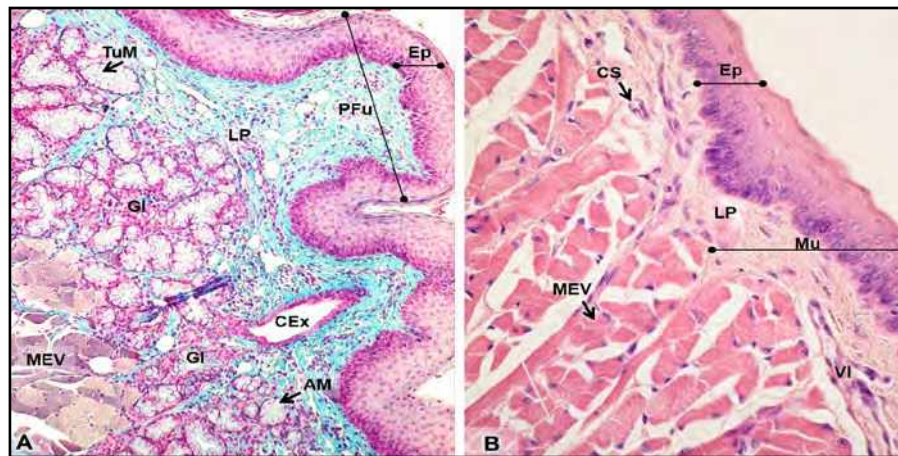
1. *Mucosa*: *epitelio - lámina propia* (conectivo laxo) y *muscular de la mucosa* (músculo liso). 2. *Submucosa* (conectivo laxo a denso moderado) y plexo de Meissner. 3. *Muscular externa* (músculo liso) y plexo de Auerbach. 4. *Adventicia*: conectivo laxo por encima del diafragma y *serosa* por debajo (con mesotelio).

La **figura 44.2** presenta una microfotografía de la *lengua* revestida de mucosa (epitelio y lámina propia) con *papilas filiformes - fungiformes* y *músculo estriado visceral*.



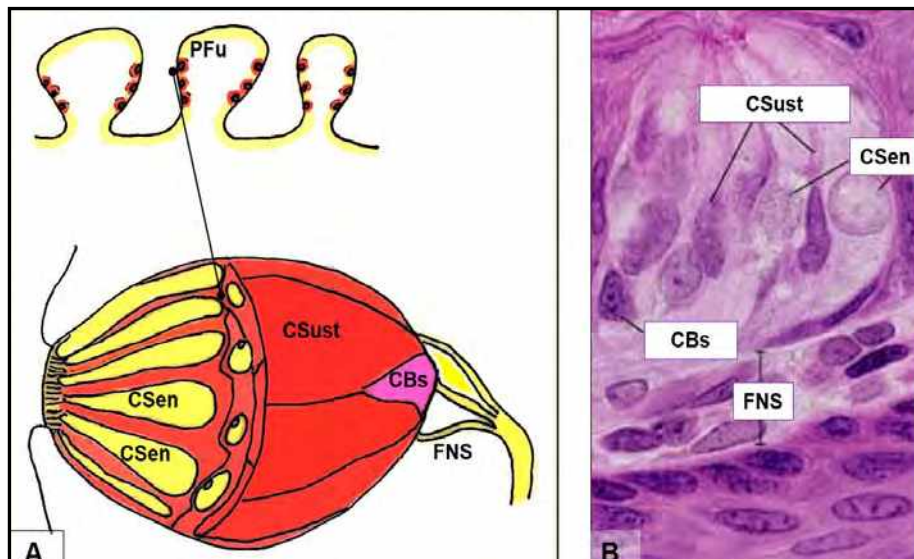
**Fig. 44.2. Lengua.** La imagen muestra una mucosa con *epitelio* (Ep) estratificado plano no queratinizado y *lámina propia* (LP) formada por conectivo laxo: *arterias pequeñas* (APe), *arteriola* (AI) y *capilares sanguíneos* (CS). Se señalan *papilas filiformes* (PFI) (únicas que no tienen corpúsculos gustativos) y *papilas fungiformes* (PFu). Se ve *músculo estriado visceral* (MEV). Gomori 600x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.3 A-B se ve la lengua. En A: *papila fungiforme* con epitelio - lámina propia (glándulas, túbulos y acinos) y músculo estriado visceral. B: *Mucosa lingual ventral* (epitelio, lámina propia y músculo estriado visceral).



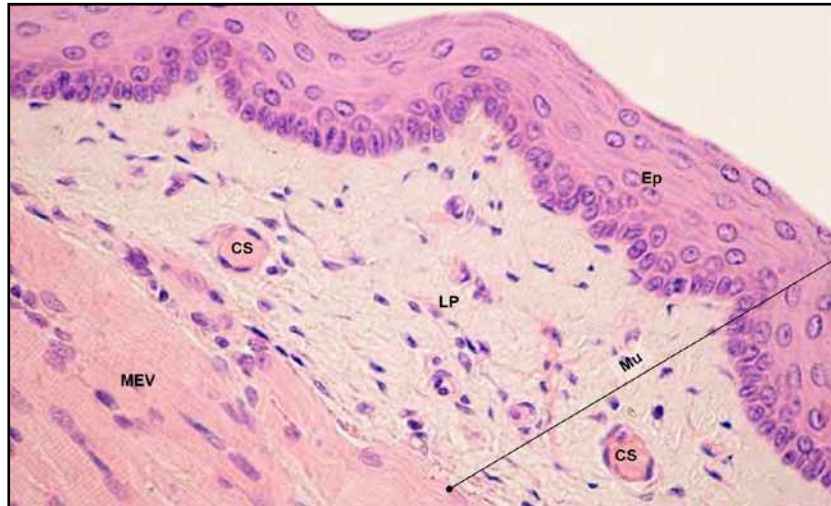
**Fig. 44.3 A-B. Lengua.** A: *papila fungiforme* (PFu), epitelio (Ep) estratificado plano y lámina propia (LP). Conectivo: hay glándulas (GI): conducto excretor (CEx), túbulos y acinos mucosos (TuM-AM) y músculo estriado visceral (MEV). B: Mucosa (Mu) ventral con epitelio (Ep) estratificado plano y lámina propia (LP): conectivo laxo con vénula (VI) y capilar sanguíneo (CS). Se ve músculo estriado visceral (MEV). A. Mallory-Azán 600x. B. H-E: 700x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.4 A-B se ve un *corpúsculo gustativo lingual*: células sensoriales, células basales, células sustentaculares y fibras nerviosas sensoriales.



**Fig. 44.4 A-B. Lengua. Corpúsculo gustativo.** Células sensoriales (CSen), células basales (CBs), células sustentaculares (CSust) y fibras nerviosas sensoriales (FNS), 800x (Extraído de Lippincott, Williams & Wilkins).

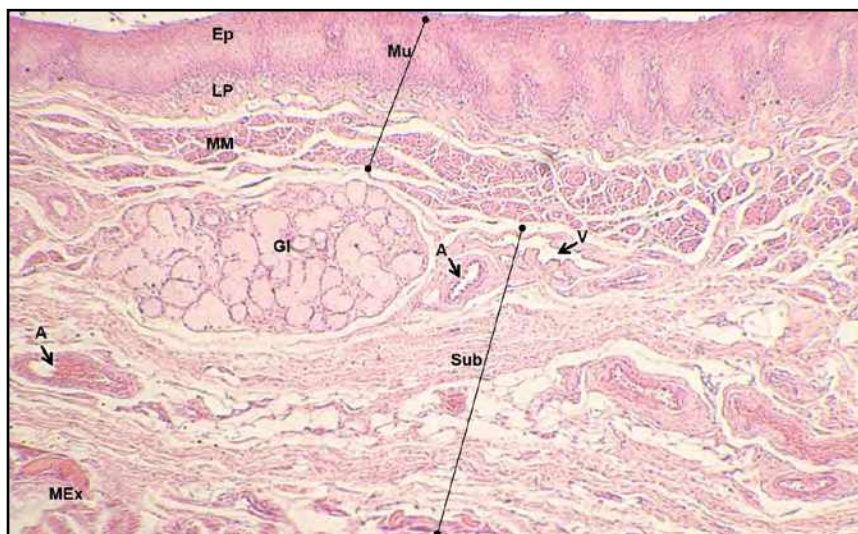
En la **figura 44.5** se muestra la mucosa de la *orofaringe* (epitelio, lámina propia) y el músculo estriado visceral.



**Fig. 44.5 Orofaringe.** *Mucosa* (Mu): comprende el *epitelio* (Ep) estratificado plano no queratinizado y la *lámina propia* (LP) de conectivo hbro-elástico con *capilares sanguíneos* (CS). Por fuera se ve el *músculo estriado visceral* (MEV). H-E 800x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En la **figura 44.6** se muestra *esófago*:

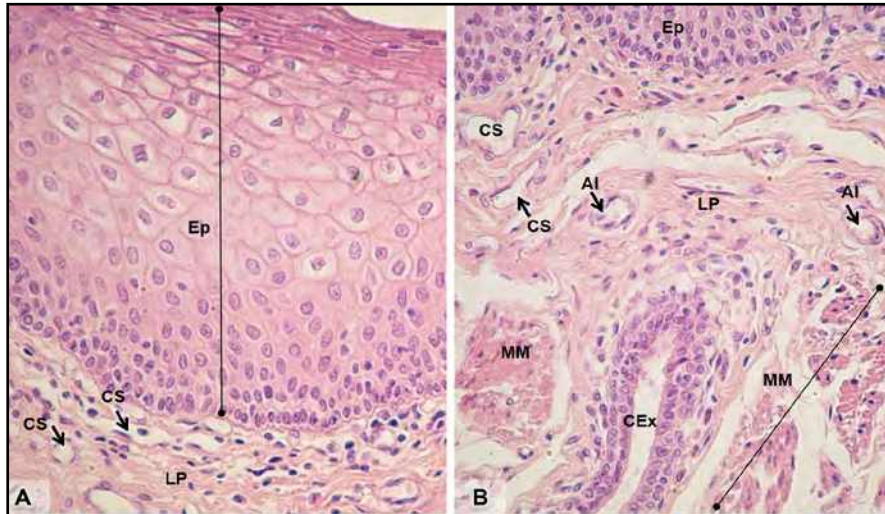
- Mucosa (epitelio estratificado plano, lámina propia y muscular de la mucosa).
- Submucosa.
- Capa muscular externa.



**Fig. 44.6 Esófago.** Se observa: *mucosa* (Mu): *epitelio* (Ep) estratificado plano no queratinizado - *lámina propia* (LP) - *muscular de la mucosa* (MM). *Submucosa* (Sub): *arterias* (A), *vena* (V) y *glándulas* (Gl) mucosas túbulo-acinosas. *Muscular externa* (MEx) con hbras musculares estriadas viscerales (esófago de la región torácica). H-E 200x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

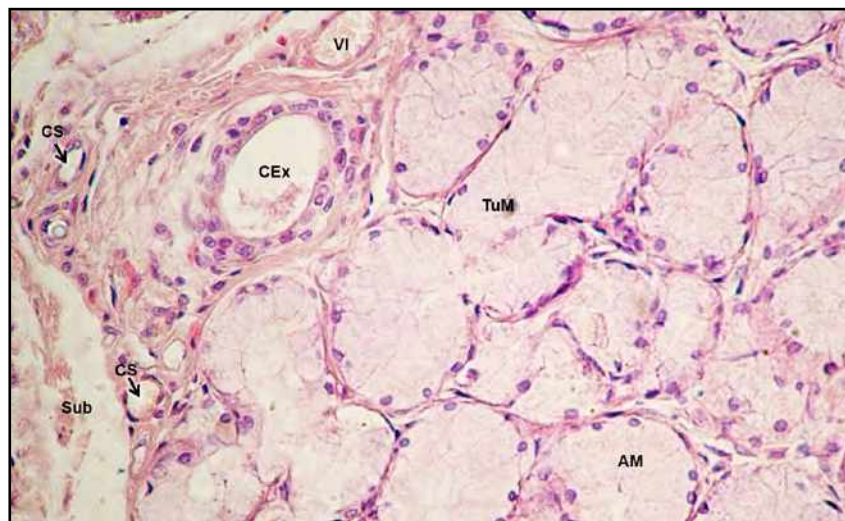
En **44.7 A-B** se observa *esófago*:

- Mucosa: epitelio estratificado plano no queratinizado y lámina propia.
- Capas profundas: epitelio, lámina propia y muscular de la mucosa.



**Fig. 44.7 A-B. Esófago.** A. Mucosa con *epitelio* (Ep) estratificado plano no queratinizado y *lámina propia* (LP) con *capilares sanguíneos* (CS). B. *Epitelio* (Ep) (capas profundas) - *lámina propia* (LP) con *capilares sanguíneos* (CS) y *arteriolas* (AI) - *muscular de la mucosa* (MM) atravesada por un *conducto excretor* (CEx) glandular. H-E A. 800x y B. 600x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

La **figura 44.8** presenta *esófago*: capa submucosa con glándulas mucosa túbulo-acinosas y un conducto excretor.



**Fig. 44.8 Esófago.** Capa submucosa: se ven glándulas mucosas túbulo-acinosas compuestas con *acinos* y *túbulos mucosos* (AM y TuM), *vénula* (VI) y *capilares sanguíneos* (CS). Se señala un *conducto excretor* (CEx) con *epitelio biestratificado cúbico*. H-E 700x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En **44.9** se ve la *unión cardio-esofágica*: terminación brusca del *epitelio esofágico* (estratificado plano no queratinizado) e inicio del *epitelio gástrico* (cilíndrico simple); *lámina propia* y glándulas tubulares cardiales.

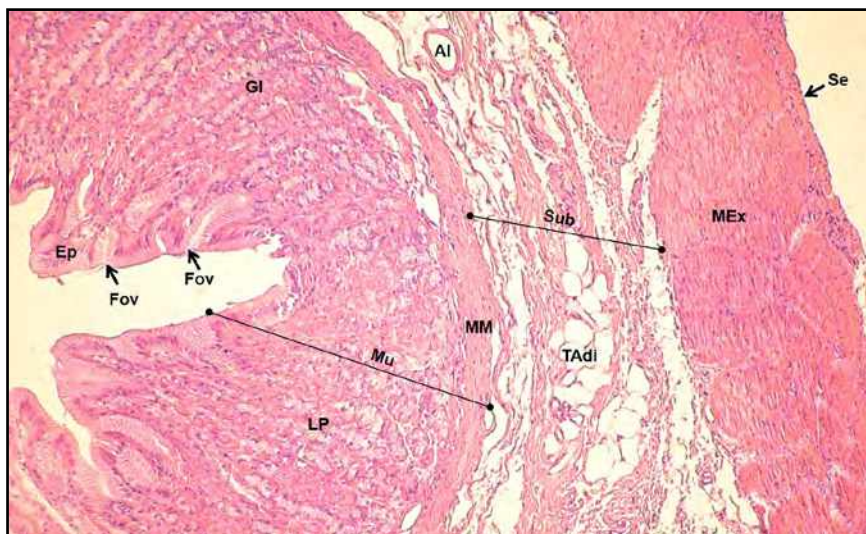


**Fig. 44.9 Unión cardio-esofágica.** Se observa la terminación brusca del *epitelio esofágico* (EpE) (estratificado plano) y el inicio del *epitelio gástrico* (EpG) (simple cilíndrico) con una *fovéola* (Fov), *lámina propia* (LP) y *glándulas tubulares cardiales* (GITC). H-E 600x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.10 se presenta la *mucosa gástrica*:

Mucosa: epitelio con fovéolas, lámina propia con glándulas y muscular de la mucosa.

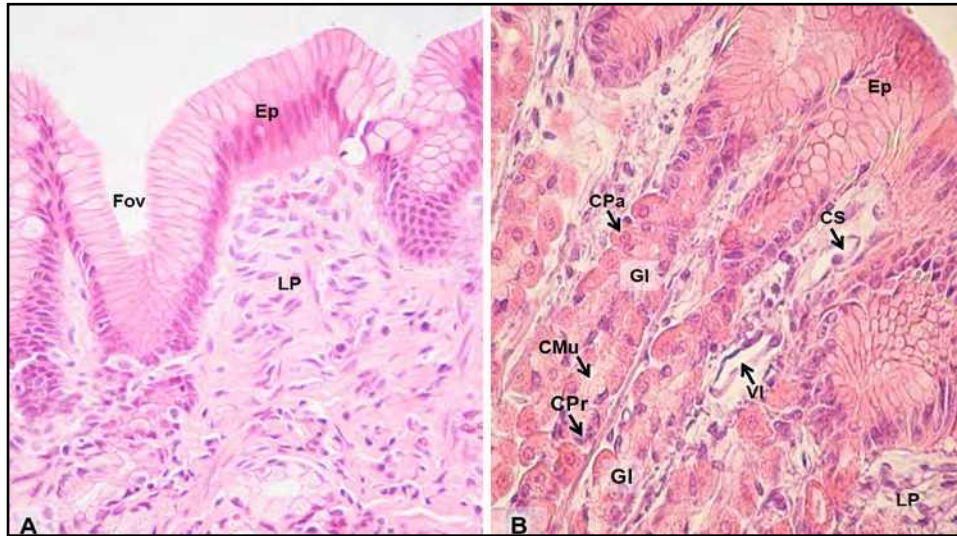
Capas: submucosa, muscular externa y serosa.



**Fig. 44.10. Estómago.** 1. *Mucosa* (Mu): *epitelio* (Ep) simple cilíndrico mucosecretor con *fovéolas* (Fov), *lámina propia* (LP) con *glándulas* (Gl) y *muscular de la mucosa* (MM). 2. *Submucosa* (Sub) con *tejido adiposo* (TAdi) y *arteriola* (AI). 3. *Muscular externa* (MEx) (músculo liso). 4. *Serosa* (Se). H-E 300x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

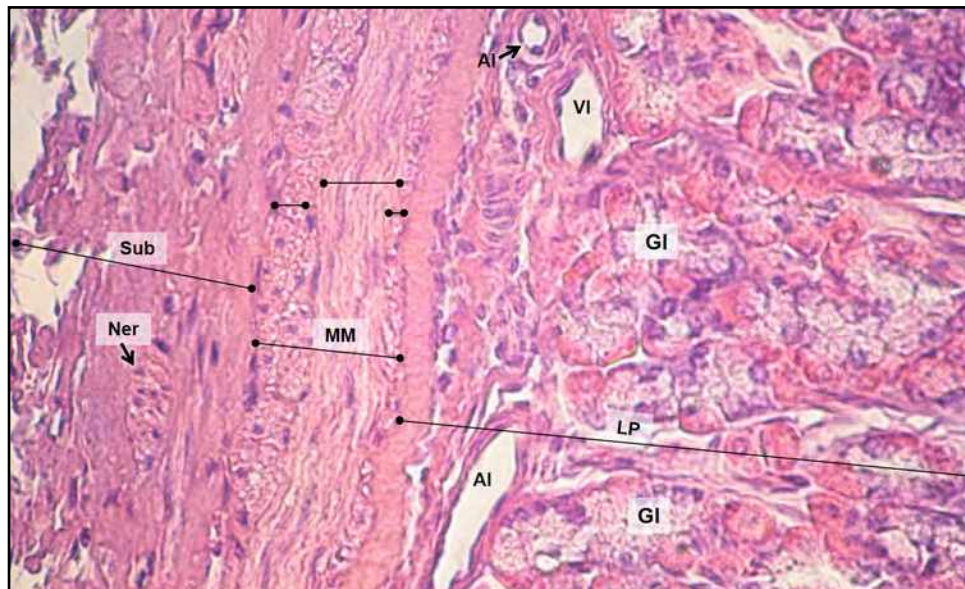
En 44.11 A-B se observa la *mucosa gástrica*:

Mucosa: epitelio, lámina propia: glándulas tubulares simples ramificadas con células mucosas, parietales y principales.



**Fig. 44.11 A-B. Estómago.** Se ve la mucosa gástrica de la región corpo-fúndica: *Epitelio* (Ep) simple cilíndrico con *fovéola* (Fov) y *lámina propia* (LP) con *glándulas* (Gl) tubulares simples ramificadas. *Células mucosas* (CMu), *parietales* (CPa) y *principales* (CPr). *Lámina propia* (LP): *vénula* (VI) y *capilar sanguíneo* (CS). H-E A. y B. 600x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.12 se presenta la *pared gástrica: lámina propia con glándulas* corpo-fúndicas, muscular de la mucosa y submucosa con plexo de Meissner.

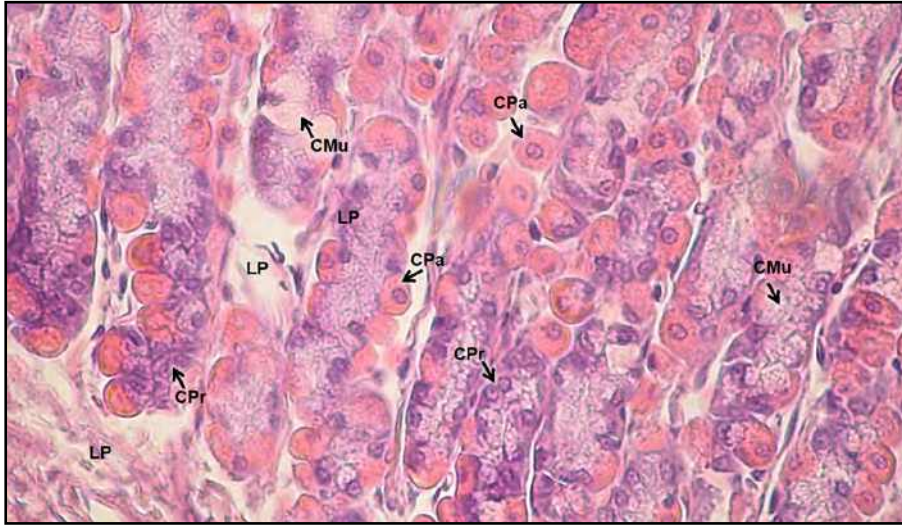


**Fig. 44.12 Estómago.** Se observa la *lámina propia* (LP) con *glándulas* (Gl) corpo-fúndicas, *arteriolas* (Al) y *vénula* (VI), *muscular de la mucosa* (MM) (longitudinal-circular-oblicua) y *submucosa* (Sub) con un *nervio* (Ner) que representa al plexo submucoso de Meissner. H-E 800x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En la **microfotografía 44.13** se ven las **glándulas corpo-fúndicas gástricas** con los distintos tipos celulares:

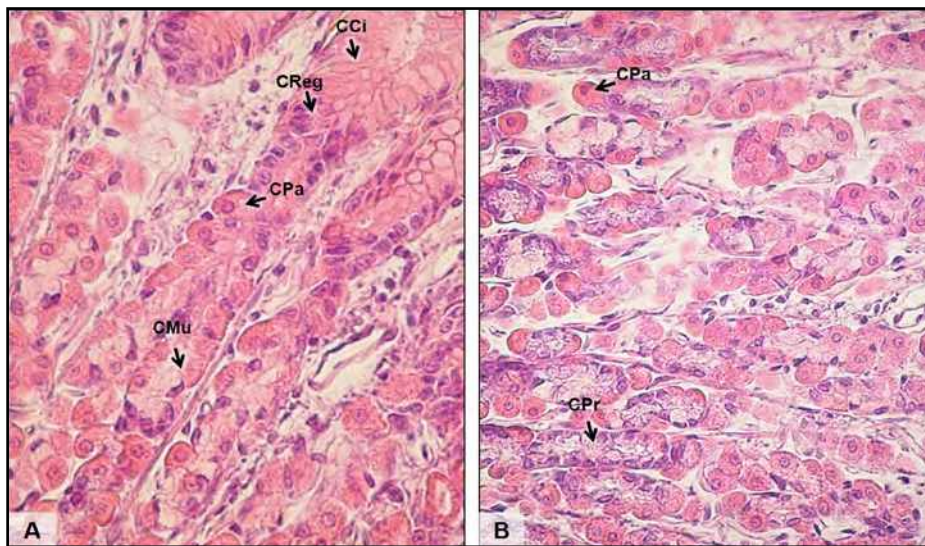
- **Células mucosas del cuello.**
- **Células parietales.**
- **Células principales.**

Además, se observa *lámina propia interglandular y subglandular*.



**Fig. 44.13 Estómago: glándulas corpo-fúndicas.** Se muestran glándulas tubulares corpo-fúndicas con *células mucosas del cuello* (CMu) (claras) entremezclas con *células parietales* (CPa) periféricas (acidófilas con núcleos centrales). Las *células principales* (CPr) son basófilas (ribosomas) y tienen núcleos basales. Hay una *lámina propia* (LP) interglandular y subglandular. H-E 800x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.14 A-B se presentan las *glándulas corpo-fúndicas* marcando célula cilíndrica, regenerativa, mucosa del cuello, parietal, principal y endocrina.



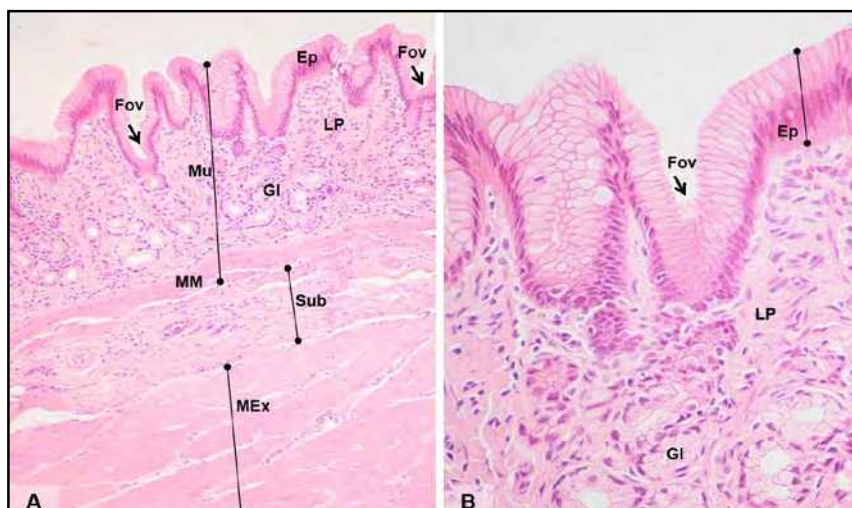
**Fig. 44.14 A-B. Glándulas corpo-fúndicas: tipos celulares gástricos (istmo-cuello-base).** *Célula cilíndrica* (CCi), *célula regenerativa* (CReg), *célula mucosa del cuello* (CMu), *célula parietal* (CPa), *célula principal* (CPr) y *célula endocrina* (CEnd) (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En la **figura 44.15 A-B** se ve el *antro pilórico*.

**A:** Mucosa (epitelio, lámina propia y muscular de la mucosa), submucosa, muscular externa.

**B:** Epitelio y lámina propia con glándulas mucosecretoras.





**Fig. 44.15 A-B. Antro pilórico.** En A se observa: *mucosa* (Mu): *epitelio* (Ep) simple cilíndrico que se invagina formando *fovéolas* (Fov), *lámina propia* (LP), *muscular de la mucosa* (MM), *submucosa* (Sub) y *muscular externa* (MEx). En B se muestra el *epitelio* (Ep) de revestimiento y la *lámina propia* (LP) de conectivo laxo con sus *glándulas* (Gl) muco-secretoras. H-E A. 200x y B. 600x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

### Intestino:

**Histogénesis:** Intestino: *epitelio de revestimiento y glándulas del tubo digestivo* derivan del *endodermo*. Los *tejidos conectivo y muscular* se originan en el *mesodermo* esplacno-pleural.

**Histofisiología:** el intestino absorbe alimentos y desecha residuos.

#### 1. Intestino delgado: duodeno, yeyuno e íleon.

El intestino delgado del adulto mide unos 3 m de longitud y su función es la absorción de alimentos. El páncreas y el hígado le aportan sus secreciones para tal fin. Su superficie está ampliada mediante los *pliegues (válvulas conniventes)* que abarcan mucosa y submucosa, las *vellosidades* de la mucosa y las *microvellosidades* de la membrana apical del epitelio.

A. El *duodeno* mide unos 15 cm y posee las *válvulas conniventes* más altas y más juntas. Las válvulas y las vellosidades disminuyen en dirección al yeyuno-íleon y, en cambio, las criptas se tornan más profundas. El duodeno tiene gran número de *células cilíndricas* absorptivas y *células endócrinas*. Las *glándulas mucosas de Brünner* que secretan moco y bicarbonato, se hallan en la capa submucosa.

B. El *yeyuno* es el segmento más largo del intestino delgado. No contiene glándulas de Brünner, ni placas de Peyer, pero muestra *foliculos linfáticos* en la mucosa.

C. El *íleon* es el segmento terminal del intestino delgado. Tiene *válvulas conniventes* cortas, *válvulas bajas* y *placas de Peyer* características. Cada placa tiene unos 300 foliculos con linfocitos B y zonas para-foliculares con linfocitos T. En el epitelio de la *cúpula* folicular hay *células M* que captan antígenos (Ag) de la luz intestinal y los envían a las células presentadoras de Ag, macrófagos y linfocitos subyacentes.

El intestino delgado presenta:

1. *Mucosa*: *epitelio* simple cilíndrico (*enterocitos* con chapa estriada), *células caliciformes* y *células endócrinas*. *Lámina propia*: *criptas de Lieberkühn*: glándulas intestinales tubulares en cuyas bases hay *células de Paneth* (lisozima). *Vellosidades*: evaginaciones de mucosa cuyo eje conectivo tiene plexos capilares sanguíneos, linfáticos, fibras nerviosas y musculares lisas. *Tipos celulares de la vellosidad*: *células cilíndricas* absorptivas, *células caliciformes* (moco), *células endócrinas* (colecistocinina, secretina, somatostatina, gastrina y otras), *células en cepillo* (sensitivas) y *linfocitos*. *Células de la cripta*: *células de Paneth* (granulares y eosinófilas; secreción de lisozima para la defensa y contenido de lisosomas por su función fagocítica) y *células regenerativas* que renuevan el epitelio intestinal en 5-6 días (desde criptas hasta vellosidades).

2. *Submucosa*: protruye en la mucosa formando las *válvulas conniventes*.

3. *Muscular externa*: circular interna y longitudinal externa.

4. *Serosa*.

**2. Intestino grueso: ciego, apéndice, colon (ascendente, transverso, descendente y sigmoides), recto y conducto anal.**

A. El *apéndice cecal* es un anexo del *ciego*. Tiene folículos linfáticos y tejido parafolicular difuso.

B. El intestino grueso mide 1.4 m y transporta el contenido intestinal y absorbe cloruro de sodio y agua. En el intestino grueso hay *criptas* profundas. Presenta *células cilíndricas* absortivas, numerosas *células caliciformes* (moco) y *células enteroendócrinas*. En el fondo de las *criptas* hay *células regenerativas*. La capa interna de la muscular es circular y la capa externa forman las *tenias* constituidas por tres haces acintados a nivel del marco colónico. El colon tiene pliegues semilunares de orientación transversal y en la serosa hay gran cantidad de adipocitos que forman los *apéndices epiploicos*.

C. El *conducto anal* presenta las zonas: *colorrectal*, *de transición anal* y *de piel perianal*.

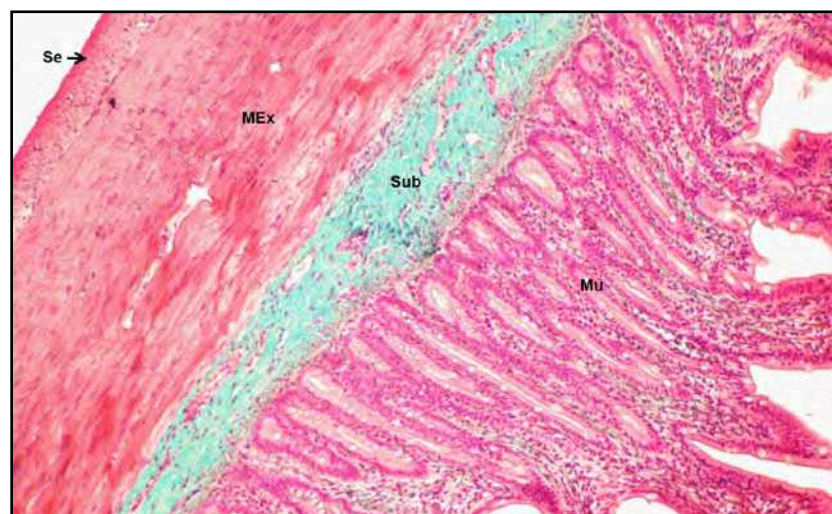
El intestino grueso presenta: 1. *Mucosa*: no tiene vellosidades y está tapizada por un *epitelio* simple cilíndrico (chapa estriada) con numerosas células caliciformes. Hay glándulas de Lieberkhün sin células de Paneth. 2. *Submucosa*: no se encuentran válvulas conniventes. En el apéndice hay *infrados* y folículos linfáticos. 3. *Muscular externa* (capa interna circular y externa longitudinal). 4. *Serosa* (**cuadro 44.3**).

Cuadro 44.3

APARATO DIGESTIVO II		
INTESTINO DELGADO - duodeno, yeyuno e ileon.	MUCOSA	EPITELIO
		CORION O LÁMINA PROPIA
INTESTINO GRUESO - ciego, apéndice, colon, recto y conducto anal.		MUSCULAR DE LA MUCOSA
	SUBMUCOSA	
	MUSCULAR EXTERNA	
	SEROSA O ADVENTICIA	

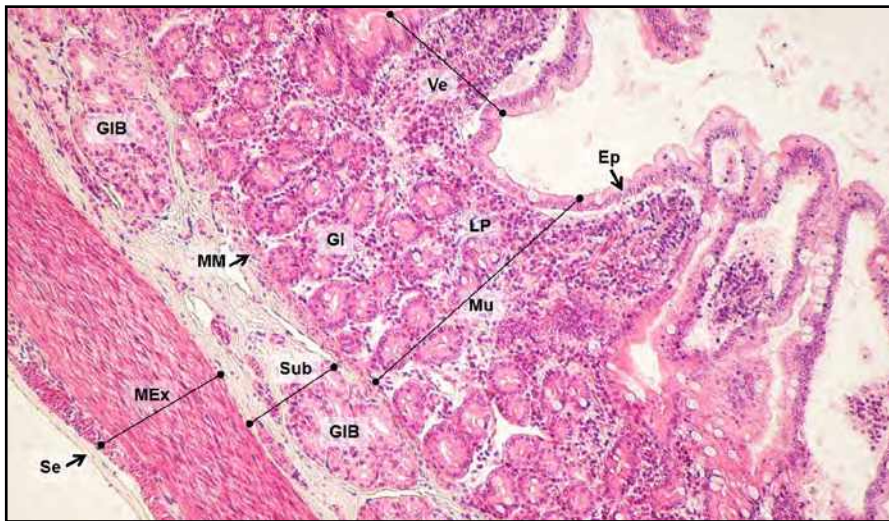
La **figura 44.16** muestra las *capas del tubo digestivo*:

1. Mucosa: epitelio, lámina propia y muscular de la mucosa.
2. Submucosa: con plexo nervioso de Meissner.
3. Muscular externa: circular interna y longitudinal externa con plexo nervioso de Auerbach.
4. Serosa.



**Fig. 44.16 Tubo digestivo: capas.** Mucosa (Mu): epitelio, lámina propia y muscular de la mucosa. Submucosa (Sub) con plexo nervioso de Meissner. Muscular externa (MEx): circular interna y longitudinal externa con plexo nervioso de Auerbach. Serosa (Se). A. Gomori 300x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

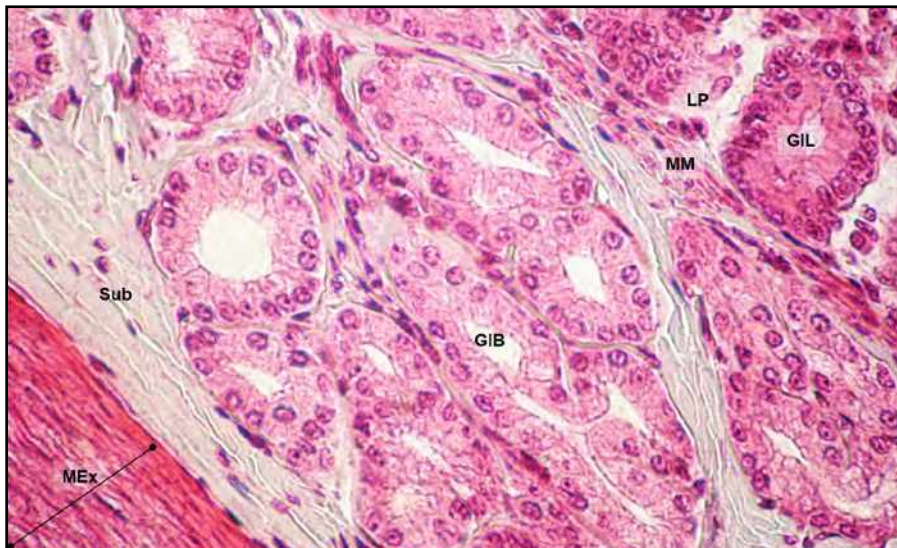
En 44.17 se observa *duodeno*: mucosa (epitelio, lámina propia y muscular de la mucosa), submucosa con glándulas de Brünner, muscular externa y serosa.



**Fig. 44.17 Duodeno.** Se distingue por la presencia de las *glándulas de Brünner* (GIB) en la submucosa. Se ven: 1. *Mucosa* (Mu): *epitelio* (Ep), *lámina propia* (LP), *muscular de la mucosa* (MM). *Vellosidad* (Ve). 2. *Submucosa* (Sub): *glándulas de Brünner* (GIB). 3. *Muscular externa* (MEX). 4. *Serosa* (Se). Gomori 400x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.18 se ven los *adenómeros de las glándulas submucosas de Brünner* y las *glándulas de Lieberkühn* en la lámina propia.

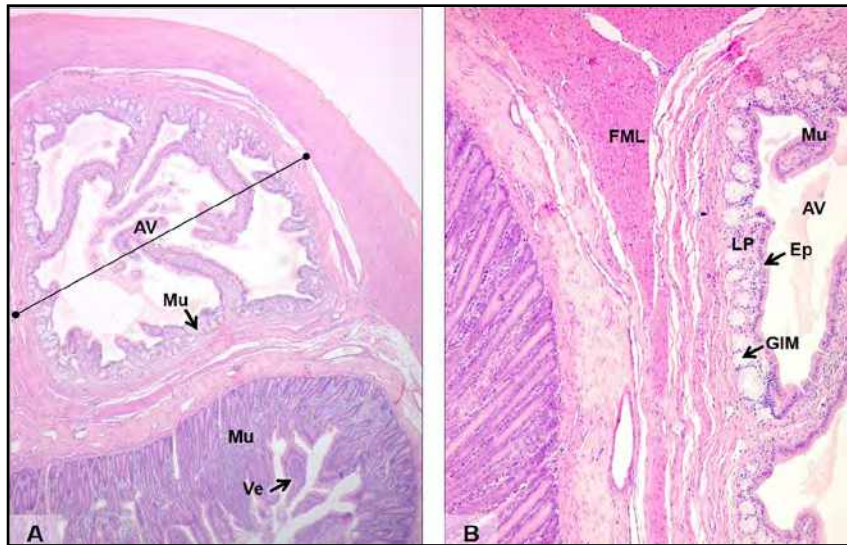
- Muscular de la mucosa.
- Submucosa.
- Capa muscular externa.



**Fig. 44.18 Duodeno.** Se ven *adenómeros de las glándulas submucosas de Brünner* (GIB) (tubulares ramificadas, secreción mucosa) y *glándulas de Lieberkühn* (GIL) en la *lámina propia* (LP), *muscular de la mucosa* (MM), *submucosa* (Sub) y *muscular externa* (MEX). Gomori 800x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.19 se ve la *ampolla de Vater*. *Vía biliar* extrahepática: colédoco (unión de conductos hepático común y cístico) que desemboca con el conducto pancreático principal (Wirsung) en la ampolla de Vater, a nivel

de la segunda porción del duodeno donde forma la *carúncula mayor*. La ampolla de Vater presenta profundos pliegues revestidos por mucosa. Las fibras musculares lisas forman el *esfínter de Oddi*.



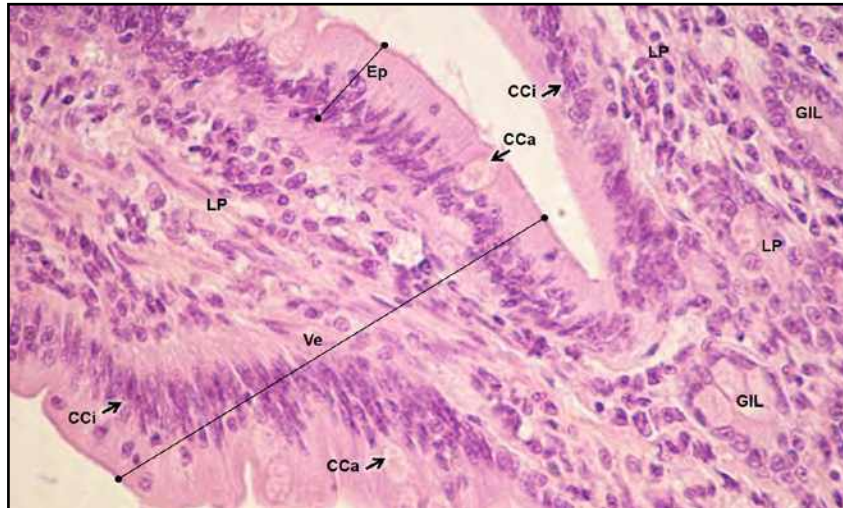
**Fig. 44.19 A-B. Duodeno: ampolla de Vater (AV).** En la imagen se observa la *ampolla de Vater* (AV) que presenta profundos pliegues revestidos por *mucosa* (Mu) con *epitelio* (Ep) cilíndrico simple y *lámina propia* (LP) con *glándulas mucosas* (GIM). Su cierre o apertura es regulado por las *fibras musculares lisas* (FML) en disposición circular que forman el *esfínter de Oddi*. En A, por debajo, la mucosa duodenal muestra *vellosidades* (Ve) de menor altura. H-E A. 200x y B. 600x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.20 se observa *yeyuno*: mucosa con vellosidades (epitelio y eje de lámina propia); glándulas de Lieberkühn y muscular de la mucosa; submucosa; muscular externa y serosa.



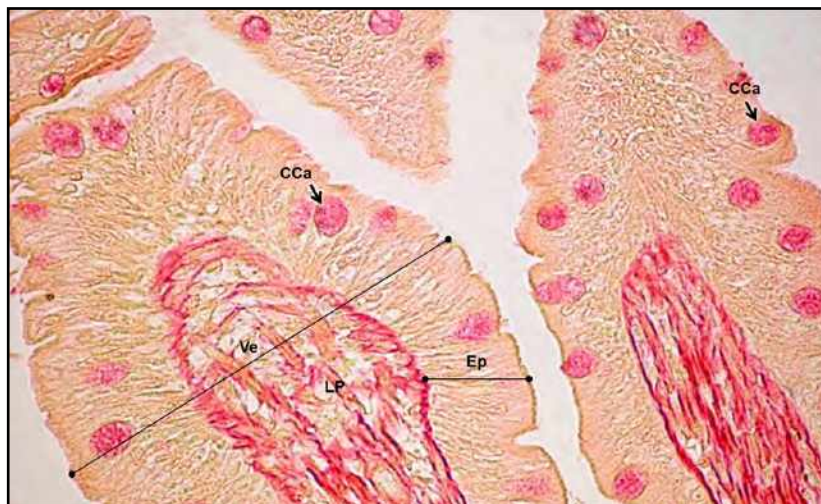
**Fig. 44.20 Intestino delgado: yeyuno:** 1. *Mucosa* (Mu) con *vellosidades* (Ve): *epitelio* (Ep) cilíndrico simple y eje de *lámina propia* (LP). Se ven las *glándulas de Lieberkühn* (GIL) (tubulares simples) y la *muscular de la mucosa* (MM). 2. *Submucosa* (Sub). 3. *Muscular externa* (MEx): interna circular y externa longitudinal. 4. *Serosa* (Se). Gomori 500x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.21 se ve una *vellosidad del intestino delgado* con epitelio (células cilíndricas y caliciformes) con eje central de lámina propia y glándulas de Lieberkühn.



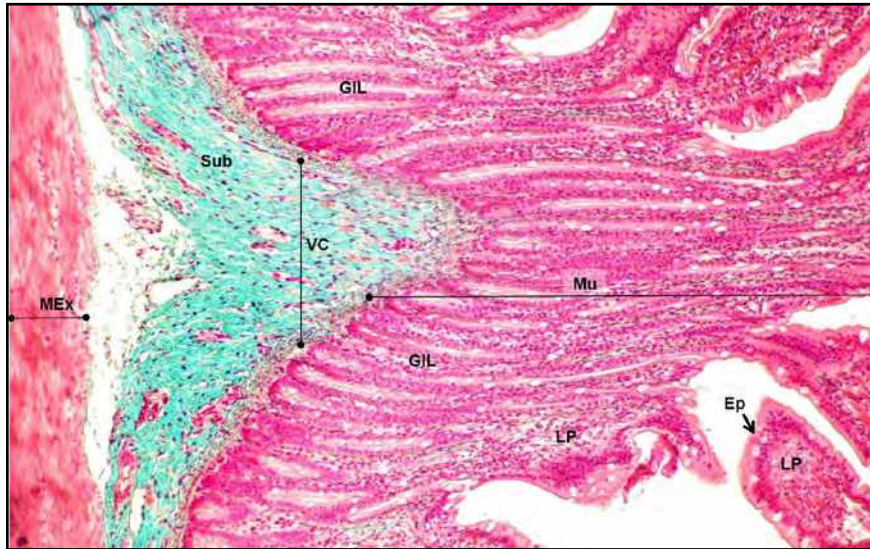
**Fig. 44.21 Intestino delgado.** *Vellosidad (Ve): epitelio (Ep) de revestimiento: simple cilíndrico: células cilíndricas (CCi) y células caliciformes (CCa). Eje central de lámina propia (LP): conectivo laxo con capilares sanguíneos y linfáticos. Se ven glándulas de Lieberkühn (GIL). H-E 700x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).*

En 44.22 se muestra la *vellosidad intestinal: células caliciformes con gránulos apicales y fibras musculares lisas del eje conectivo central.*



**Fig. 44.22 Intestino delgado.** *Con esta técnica se tiñe de rojo el contenido de los gránulos apicales de las células caliciformes (CCa) y las fibras musculares lisas del eje conectivo de la vellosidad (Ve). Red picosirio 800x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).*

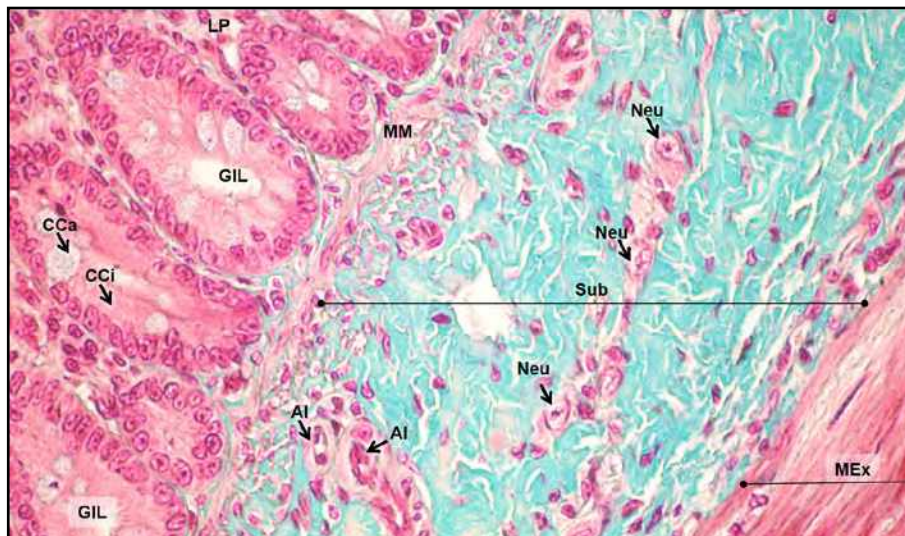
En 44.23 se ve una *válvula connivente yeyunal: mucosa (epitelio, lámina propia y glándulas de Lieberkühn); submucosa y muscular externa.*



**Fig. 44.23 Yeyuno.** *Válvula connivente (VC).* 1. *Mucosa (Mu): epitelio (Ep) - lámina propia (LP) y glándulas de Lieberkühn (GIL).* 2. *Submucosa (Sub).* 3. *Muscular externa (MEx).* Gomori 300x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

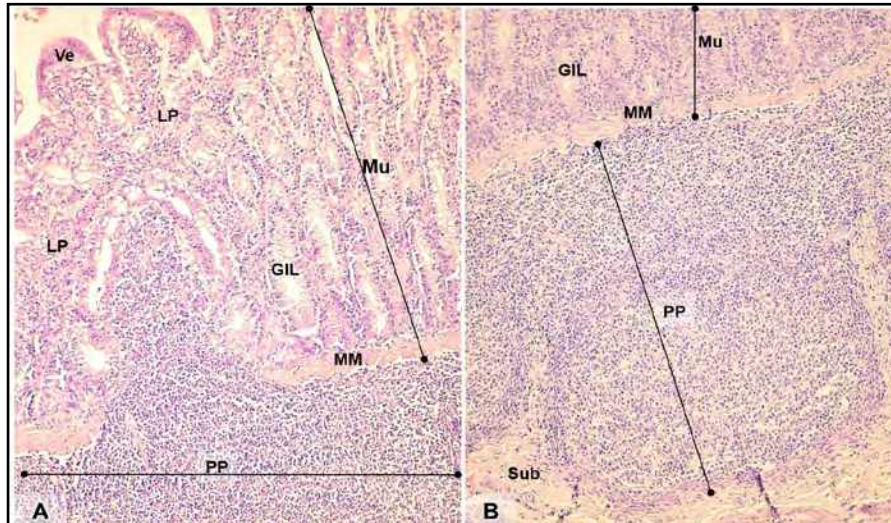
En la **figura 44.24** se ve una *válvula connivente yeyunal* :

- Mucosa: epitelio, lámina propia y glándulas de Lieberkühn en corte longitudinal.
- Submucosa.
- Capa muscular externa.



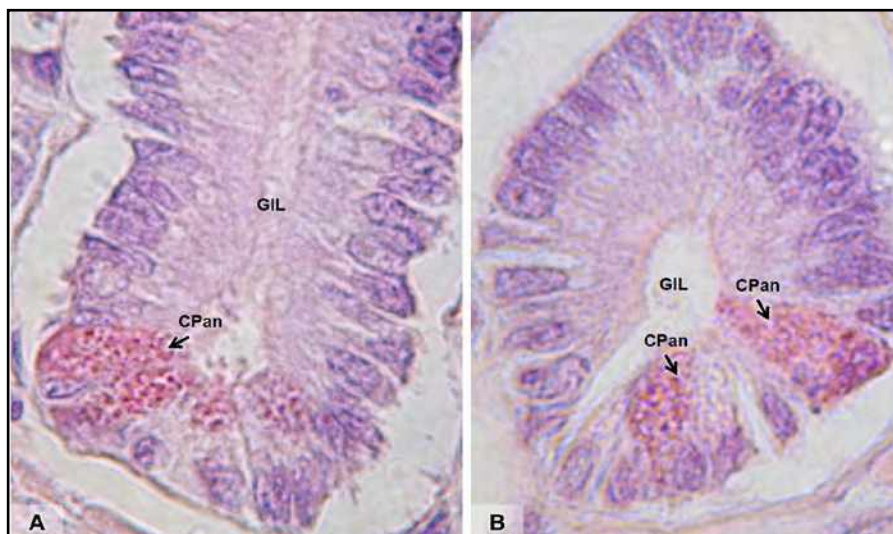
**Fig. 44.24 Intestino delgado: yeyuno.** Se ve una *válvula connivente (VC).* 1. *Mucosa (Mu): epitelio (Ep), lámina propia (LP) y glándulas de Lieberkühn (GIL) en corte longitudinal.* 2. *Submucosa (Sub).* 3. *Muscular externa (MEx).* Gomori 300x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En **44.25 A-B: íleon con tejido linfático asociado al tubo digestivo (GALT)** como placas de Peyer. Se señala mucosa, lámina propia, glándulas de Lieberkühn, muscular de la mucosa y submucosa.



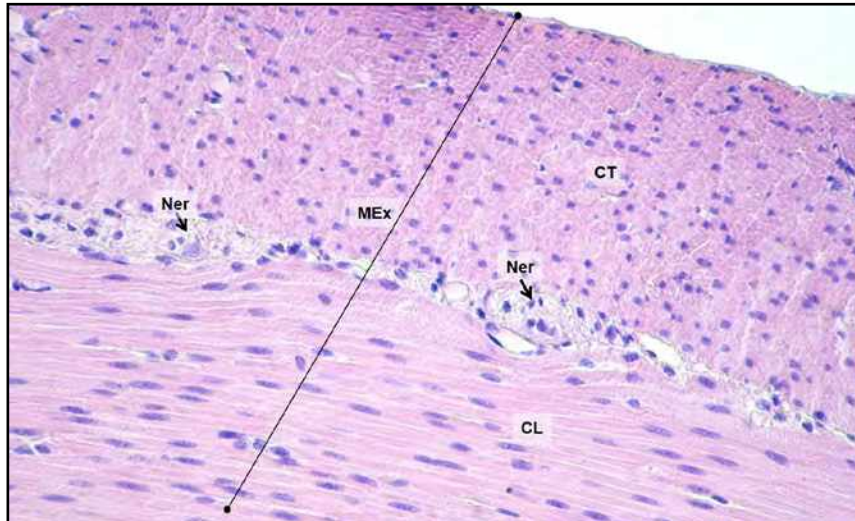
**Fig. 44.25 A-B. Cortes de intestino delgado: íleon.** Se muestra tejido linfático asociado al tubo digestivo (GALT) representado por las *placas de Peyer* (PP) (lámina propia y submucosa), en el borde anti-mesentérico de la pared. *Mucosa* (Mu), *vellosidad* (Ve), *lámina propia* (LP), *glándulas de Lieberkühn* (GIL), *muscular de la mucosa* (MM) y *submucosa* (Sub). Se observa que a nivel de los nódulos linfáticos las vellosidades se acortan. H-E 300x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.26 A-B se observan las *células de Paneth* en el fondo de la glándula de Lieberkühn, con sus gránulos apicales eosinófilos.



**Fig. 44.26 A-B. Cortes de intestino delgado.** En el fondo de la *glándula de Lieberkühn* (GIL) se observan las *células de Paneth* (CPan) piramidales con gránulos apicales eosinófilos (arginina y enzimas antibacterianas que regulan la flora bacteriana intestinal) (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.27 se ve la *muscular externa del intestino delgado*, con su capa interna circular (corte longitudinal) y externa (corte transversal).

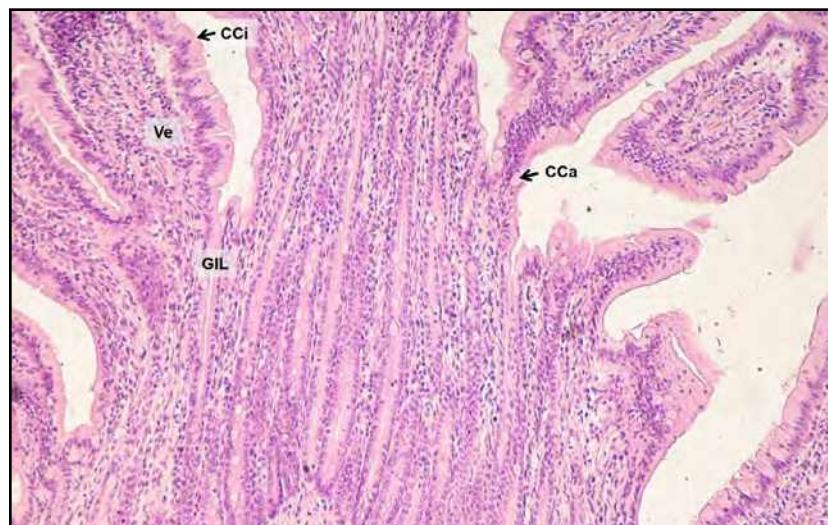


**Fig. 44.27 Intestino delgado.** Se observa *muscular externa* (MEx): *capa interna circular: corte longitudinal* (CL) y *capa externa: corte transversal* (CT) (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En la **figura 44.28** se observan los tipos celulares del intestino delgado:

- *Célula cilíndrica* (absortiva).
- *Célula caliciforme* mucosecretora.

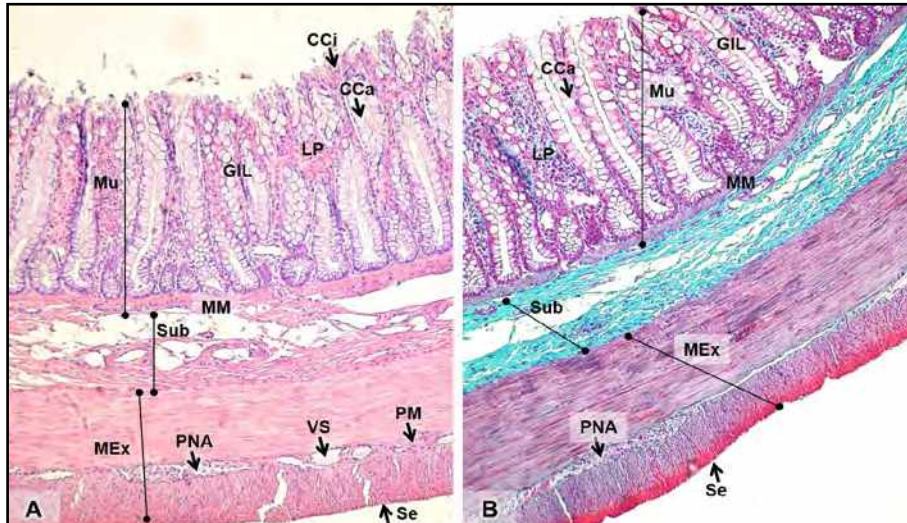
Además, se ven vellosidades y glándulas de Lieberkühn.



**Fig. 44.28** Tipos celulares del intestino delgado. *Vellosidad* (Ve) y *glándula de Lieberkühn* (GIL). *Célula cilíndrica* (CCi) (absortiva) y *célula caliciforme* (CCa). H-E 400x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

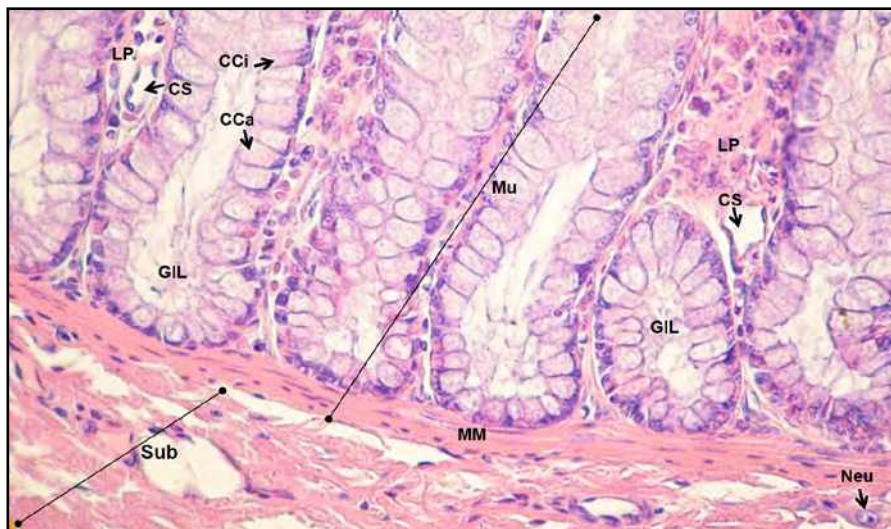
En **44.29** se observa *colon*: mucosa sin vellosidades y epitelio con células cilíndricas y numerosas células caliciformes, glándulas de Lieberkühn, muscular de la mucosa; capa muscular externa con plexo de Auerbach y serosa con apéndices epiploicos.





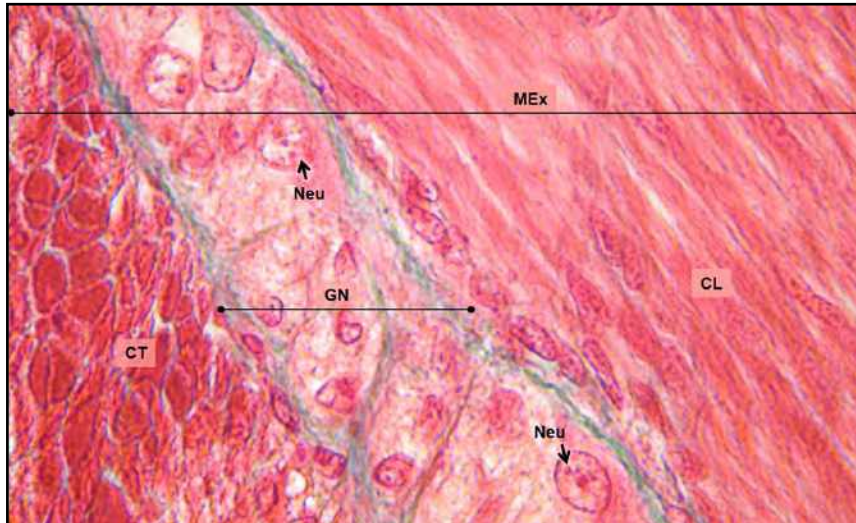
**Fig. 44.29 A-B. Cortes de intestino grueso: colon.** 1. *Mucosa* (Mu) sin vellosidades: *epitelio* (Ep): *células cilíndricas* (CCi) y *células caliciformes* (CCa) en gran número, *lámina propia* (LP): *glándulas de Lieberkühn* (GIL): profundas, rectas, no ramificadas y *muscular de la mucosa* (MM). 2. *Submucosa* (Sub). 3. *Muscular externa* (MEx): *plexo nervioso de Auerbach* (PNA), *vasos sanguíneos* (VS). 4. *Serosa* (Se): con apéndices epiploicos. **A.** H-E. **B.** Gomori: ambas: 300x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.30 se ve la *mucosa colónica* con *glándulas de Lieberkühn* en la *lámina propia* y gran número de *células caliciformes* y *muscular de la mucosa*. Además, se observa la *capa submucosa* con *neurona del plexo nervioso de Meissner*.



**Fig. 44.30 Intestino grueso (colon).** *Mucosa* (Mu). *Glándulas de Lieberkühn* (GIL) en la *lámina propia* (LP): conectivo laxo con *capilares sanguíneos* (CS). Gran número de las *células caliciformes* (CCa) respecto a las *células cilíndricas* (CCi). *Muscular de la mucosa* (MM). *Submucosa* (Sub): *neurona* (Neu) del plexo nervioso de Meissner. H-E 800x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

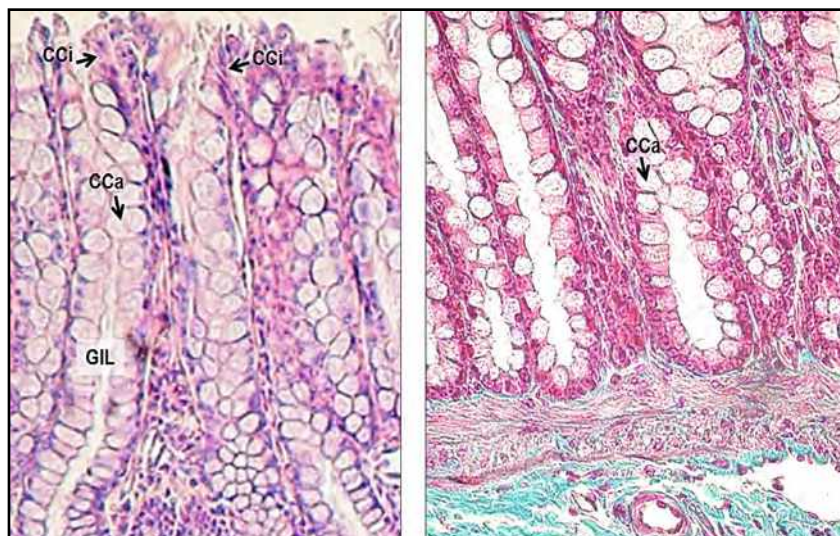
En 44.31 se ve la *capa muscular externa del colon* (circular interna y longitudinal externa) y el *plexo mientérico de Auerbach*.



**Fig. 44.31 Intestino grueso (colon).** Se ve la *capa muscular externa* (MEx): interna circular: *corte ongitudinal* (CL) y externa longitudinal: *corte transversal* (CT) (tenias). Plexo mientérico de Auerbach: *ganglio nervioso* (GN) con *neuronas* (Neu). Gomori 900x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

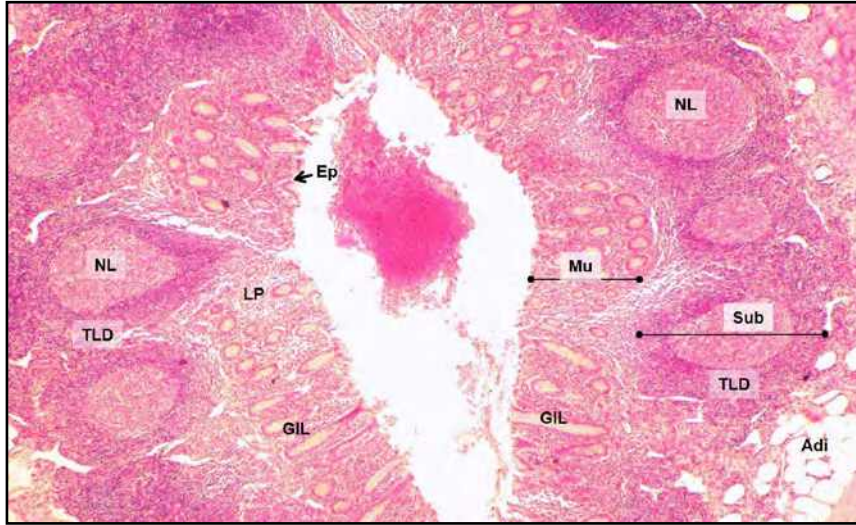
En 44.32 se muestran los *tipos celulares del intestino grueso* en las *glándulas de Lieberkühn*:

- a. *Células cilíndricas.*
- b. *Células caliciformes.*



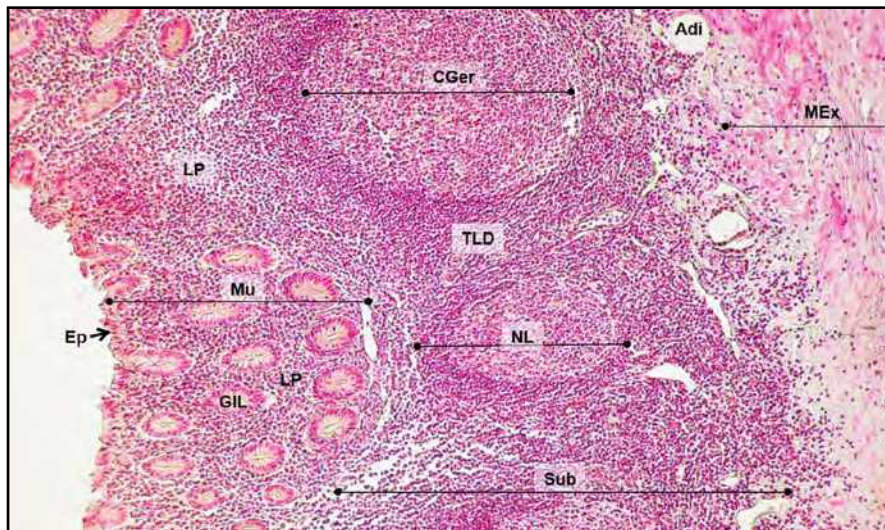
**Fig. 44.32 A-B.** Tipos celulares del intestino grueso. *Glándula de Lieberkühn* (GIL): *células cilíndricas* (CCi) y *células caliciformes* (CCa). A. H-E y B. Gomori 600x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.33 se ve el *apéndice cecal*. Se señalan: mucosa: epitelio - lámina propia: menor número de glándulas de Lieberkühn y submucosa con tejido linfoide difuso y nódulos linfáticos.



**Fig. 44.33 Intestino grueso: apéndice cecal.** Se señalan: *mucosa* (Mu): *epitelio* (Ep) - *lámina propia* (LP): *menos glándulas de Lieberkuhn* (GIL). *Submucosa* (Sub) con *tejido linfoide difuso* (TLD) y *nódulos linfáticos* (NL). Se ven *adipocitos* (Adi). Mallory-Azán 300x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.34 la microfotografía muestra *apéndice cecal*: *mucosa*: *epitelio* - *lámina propia*: *glándulas de Lieberkühn*; *submucosa* con *tejido linfoide difuso* y *nódulos linfáticos* reactivos con *centros germinativos* y *capa muscular externa*.



**Fig. 44.34 Intestino grueso: apéndice cecal.** La microfotografía muestra: *mucosa* (Mu): *epitelio* (Ep) - *lámina propia* (LP): *glándulas de Lieberkühn* (GIL). *Submucosa* (Sub): *tejido linfoide difuso* (TLD) (LcT) y *nódulos linfáticos* (NL) reactivos con *centros germinativos* (CGer) (LcB). *Muscular externa* (ME). *Adipocitos* (Adi). Mallory-Azán 500x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.35 se ve *mucosa rectal*: *epitelio* - *lámina propia* - *muscular de la mucosa*; *submucosa* y *columnas de Morgagni* con *eje central de submucosa* y *capa muscular externa*.

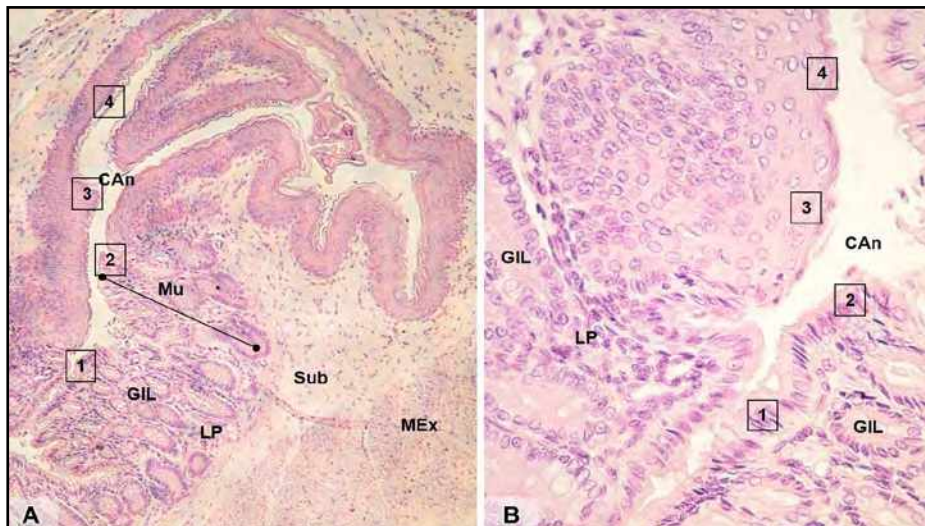


**Fig. 44.35 Intestino grueso: recto.** Se distinguen: *mucosa* (Mu): *epitelio* (Ep) - *lámina propia* (LP) - *muscular de la mucosa* (MM). *Submucosa* (Sub): *vasos sanguíneos* (VS). *Columnas de Morgagni* (CMor) con eje central de submucosa. *Muscular externa* (MEx). H-E 200x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.36 se observa *mucosa rectal*.

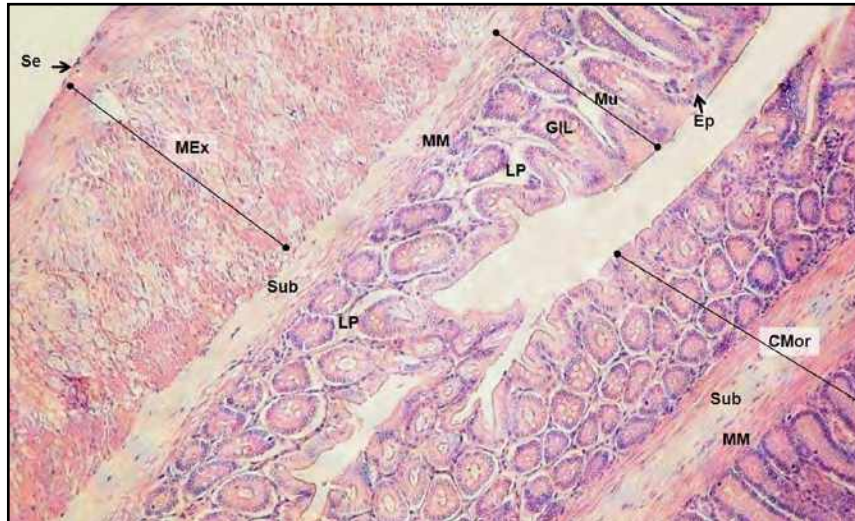
- Submucosa.
- Muscular externa.
- Serosa.

También se ve una columna de Morgagni con eje de submucosa.



**Fig. 44.36 Recto.** *Mucosa* (Mu) - *lámina propia* (LP) - *muscular de la mucosa* (MM). *Submucosa* (Sub). *Muscular externa* (MEx). *Serosa* (Se). Derecha: *columna de Morgagni* (CMor) con eje de *submucosa* (Sub). H-E 500x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.37 A-B se ve el *conducto anal*: 1. *Mucosa*: epitelio simple cilíndrico, *lámina propia*: glándulas de Lieberkühn. 2. *Epitelio*: cilíndrico biestratificado. 3. *Epitelio*: estratificado plano no queratinizado. 4. *Epitelio*: estratificado plano queratinizado. *Submucosa* y *muscular externa*.



**Fig. 44.37 A-B. Cortes de conducto anal (CAN).** La mucosa rectal se continúa con la epidermis **1.** *Mucosa (Mu): epitelio (Ep): simple cilíndrico, lámina propia (LP): glándulas de Lieberkühn (GIL).* **2.** *Epitelio (Ep): cilíndrico biestratificado.* **3.** *Epitelio (Ep): estratificado plano no queratinizado.* **4.** *Epitelio (Ep): estratificado plano queratinizado.* *Submucosa (Sub). Muscular externa (MEx).* H-E A. 200x. B. 500x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

#### Glándulas anexas:

**Histogénesis:** glándulas salivales: la *parótida* se origina en el *ectodermo* y las *glándulas submaxilar* y *sublingual* derivan del *endodermo*. *Hígado:* *divertículo hepático endodérmico* y *mesénquima del septo transverso*. *Páncreas:* *primordios endodérmicos ventral y dorsal*.

**Histofisiología:** *Páncreas exocrino:* aporta enzimas para facilitar la digestión. *Páncreas endócrino:* secreción de *insulina*, *somatostatina*, *glucagon* y *polipéptido pancreático*. *Hígado:* *síntesis de bilis* y *proteínas*, *desintoxicación* y *metabolismo de glúcidos, lípidos y proteínas*.

#### 1. Glándulas salivales mayores: son glándulas túbulo-acinosas:

- *Parótida* (serosa).
- *Submaxilar*.
- *Sublingual* (muco-serosas).

**Glándulas salivales menores:** *linguales, labiales, bucales (yugales), molares y palatinas*. Formadas por *adenómeros* y *conductos excretores*.

#### 2. Páncreas:

**Exocrino:** *glándula túbulo-acinosa serosa*. Secreta enzimas: *amilasa*, *lipasa*, *fosfolipasa*, *colecilina*, *elastasa*, *ribonucleasa*, *desoxirribonucleasa*, *tripsina*, *quimotripsina*, *carboxipeptidasa*, *aminopeptidasa*, *elastasa*. *Adenómeros túbulo-acinosos:* con *células secretoras* de *proteínas* y *células mioepiteliales*. En sus acinos hay *células centroacinosas*.

**Endocrino:** *islotas de Langerhans* con *células:*

- A: *glucagon*.
- B: *insulina*.
- D: *somatostatina*.
- PP: *polipéptido pancreático*.

#### 3. Hígado: cápsula de Glisson con revestimiento mesotelial.

*Parénquima:*

**A. Lobulillo hepático clásico** (de la vena centrolobulillar): láminas hepatocíticas radiales (cordones de Remak), sinusoides con macrófagos de Küpfer, vena central y espacios porta : ramas de arteria hepática, vena porta, conducto biliar y vaso linfático en un conectivo laxo.

**B. Lobulillo portal:** con espacio porta central: tiene forma triangular y en sus vértices hay 3 venas centrolobulillares.

**C. Acino hepático:** presenta forma romboidal y presenta 3 zonas: a. *central:* con alto contenido de oxígeno y nutrientes; b. *intermedia:* con menos oxígeno y nutrientes; c. *periférica:* escaso oxígeno y nutrientes.

#### 4. Vesícula biliar: depósito extrahepático de bilis.

Vías biliares: *canalículos* → *colangiolos* → *conductos biliares* (espacios porta) → *conductos hepáticos* (derecho e izquierdo) → *hepático común*. La vesícula tiene un *conducto cístico* que desemboca en el colédoco que desemboca a nivel de la *carúncula mayor* en la *ampolla de Vater* duodenal.

*Capas de la vesícula biliar:*

a. *Mucosa* con pliegues anastomosados: *epitelio* simple cilíndrico y *lámina propia*.

b. *Muscular:* gruesa capa con haces longitudinales, transversales y oblicuos de músculo liso cuya contracción está regulada por acetilcolina, colecitocinina.

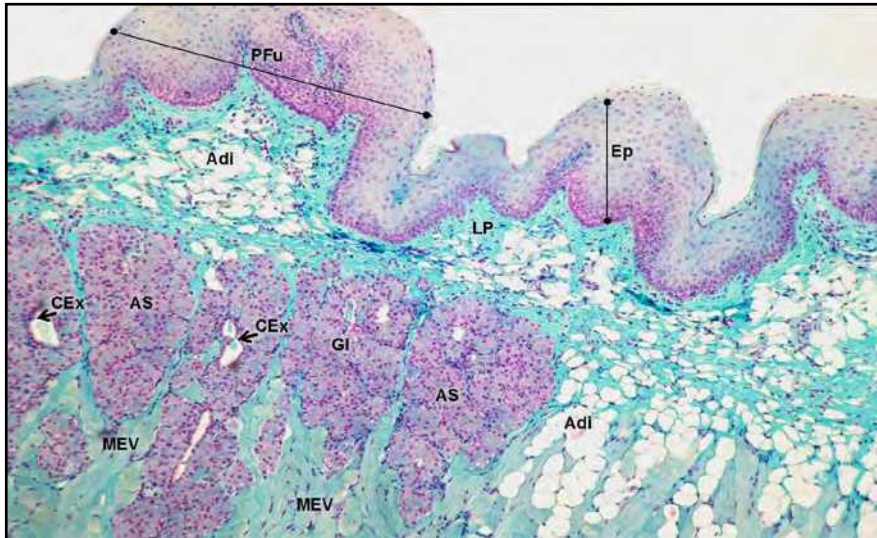
c. *Serosa:* *mesotelio* y *conectivo subepitelial*.

En el **cuadro 44.4** se presentan las glándulas anexas al tubo digestivo.

**Cuadro 44.4: glándulas anexas al tubo digestivo**



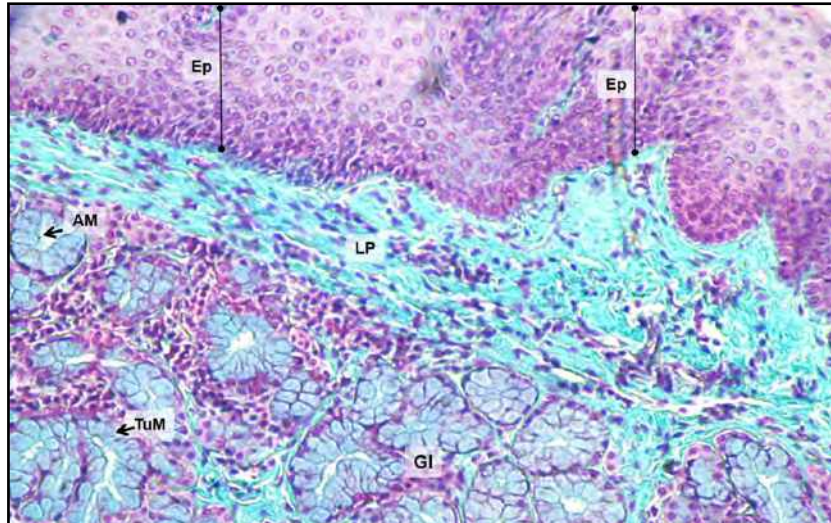
En la **figura 44.38** se ven *glándulas linguales* con papilas fungiformes con epitelio y lámina propia. Entre la lámina propia y los planos musculares se presentan glándulas linguales con acinos serosos y conductos excretores. En el conectivo se observan adipocitos y por debajo se halla músculo estriado visceral.



**Fig. 44.38 Glándulas linguales.** Se ven papilas fungiformes (PFu) con epitelio (Ep) y lámina propia (LP). Entre la lámina propia y los planos musculares se presentan glándulas (Gl) linguales con acinos serosos (AS) y conductos excretores (CEx). En el conectivo se observan adipocitos (Adi) y por debajo se halla músculo estriado visceral (MEV). Mallory-Azán 500x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

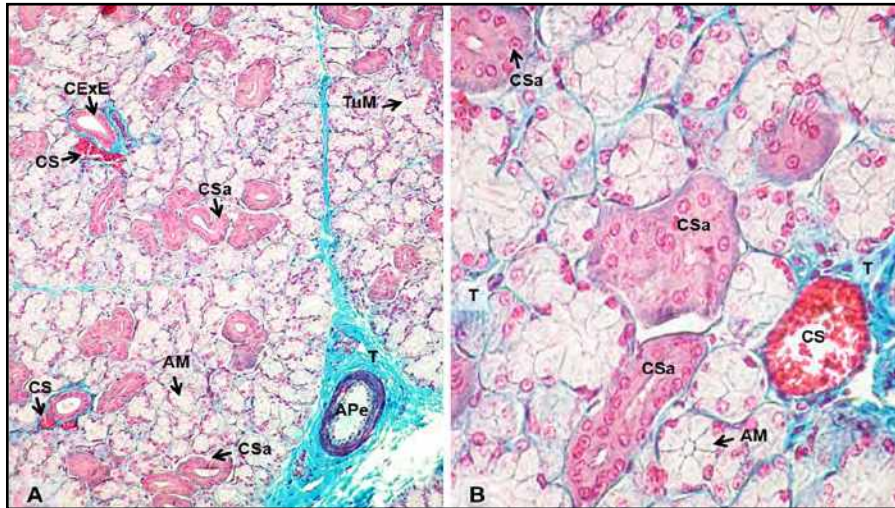
En 44.39 se ven glándulas linguales **túbulo**-acinosas ramificadas con mucosa: epitelio y lámina propia de conectivo laxo.

Se señalan acinos y túbulos mucosos.



**Fig. 44.39 Glándulas linguales.** Se observa la mucosa lingual con epitelio (Ep) y lámina propia (LP) de conectivo laxo. Se ven glándulas (Gl) linguales **túbulo**-acinosas ramificadas con acinos y túbulos mucosos (AM y TuM). Mallory-Azán 800x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

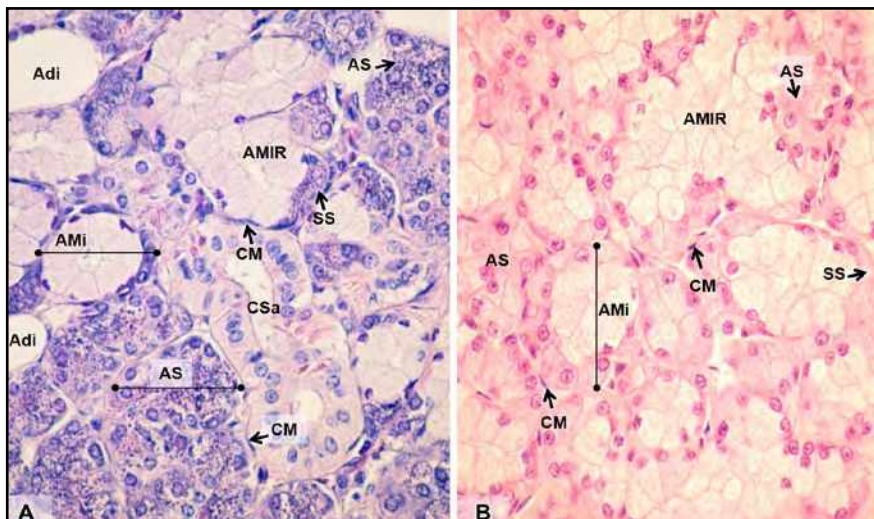
En 44.40 se observan glándulas *sublinguales* (pares, pequeñas y situadas en el piso de la boca, por delante de las submaxilares, con predominio de acinos mucosos). En ambas imágenes se ven acinos y túbulos mucosos ramificados y conductos excretores intralobulillares denominados conductos salivales o estriados. Las trabéculas muestran conductos excretores extralobulillares y vasos sanguíneos.



**Fig. 44.40 A-B. Glándulas sublinguales.** Tienen predominio de acinos mucosos. En ambas imágenes se ven acinos y túbulos mucosos (AM y TuM) ramificados y conductos excretores intralobulillares denominados *conductos salivales (CSa) o estriados* (epitelio simple cilíndrico eosinófilo por el alto contenido de mitocondrias y estriaciones basales debidas a pliegues del plasmalema). Las trabéculas (T) muestran *conductos excretores extralobulillares (CExE)*, una *arteria pequeña (APe)* y *capilares sanguíneos (CS)*. Las mismas dividen al tejido glandular en lobulillos. Gomori A. 400x B. 800x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.41 A-B se ven *glándulas submaxilares* (pares, grandes y ubicadas debajo del piso de la lengua, cerca de la mandíbula, con predominio de acinos serosos). También presentan acinos mucosos, acinos mixtos con semilunas serosas y acinos mixtos ramificados.

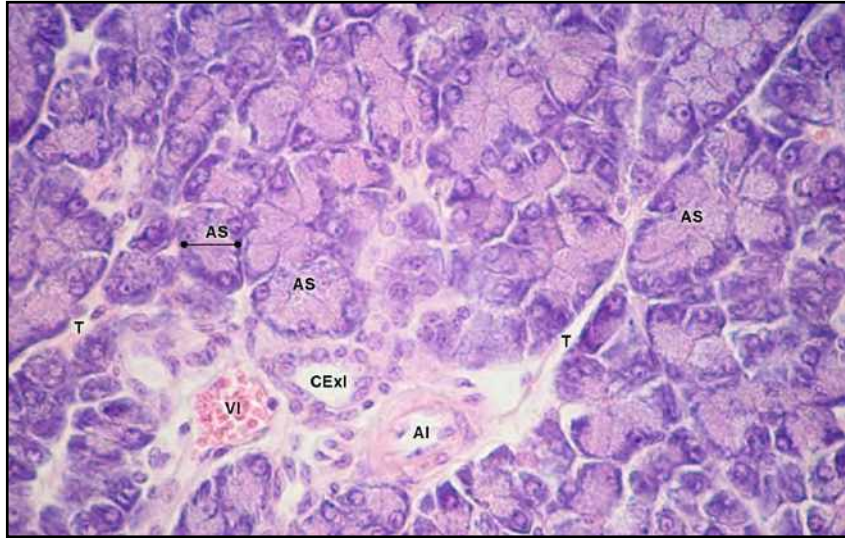
- A. Se ve un conducto salival estriado con células mioepiteliales basales y adipocitos.
- B. Se distingue el epitelio cúbico de las semilunas serosas (SS) y los acinos descriptos.



**Fig. 44.41 A-B. Glándulas submaxilares.** Tienen predominio de *acinos serosos (AS)*. También presentan *acinos mucosos (AM)*, *acinos mixtos (AMi)* con *semilunas serosas (SS)* y *acinos mixtos ramificados (AMiR)*. A. Se ve un *conducto salival (CSa) estriado* con *células mioepiteliales (CM)* basales y *adipocitos (Adi)*. B. Se distingue el epitelio cúbico de las *semilunas serosas (SS)* y los acinos descriptos. A. H-E B. Mallory-Azán ambas: 800x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

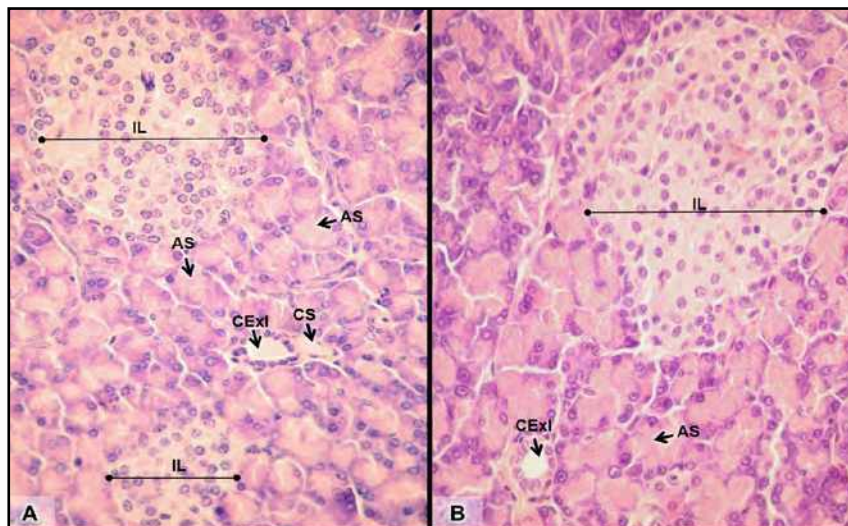
En 44.42 se ve *páncreas exocrino*: acinos serosos con basofia basal y gránulos eosinófilos apicales con proenzimas digestivas. Hay trabéculas de conectivo con vasos sanguíneos.





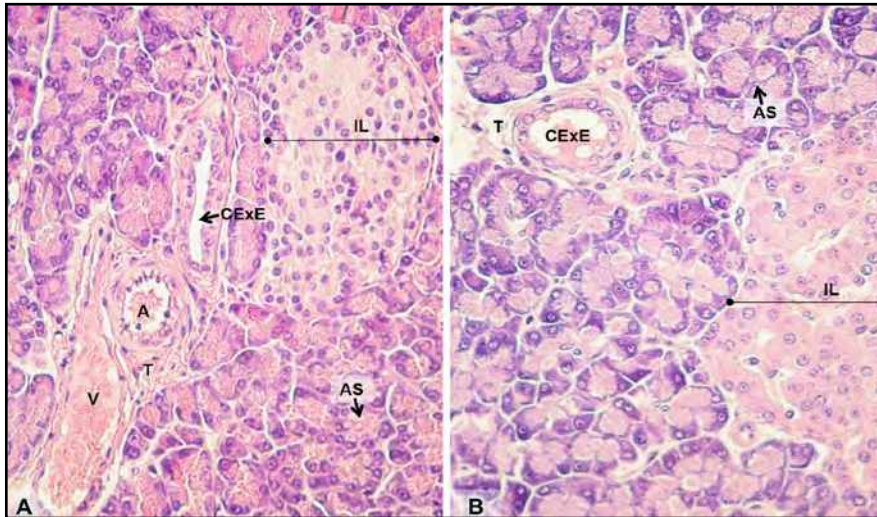
**Fig. 44.42 Páncreas exocrino.** Se observan *acinos serosos* (AS) con basofia basal debida a la síntesis de proteínas y gránulos eosinófilos apicales con proenzimas digestivas. Se ven fias *trabéculas* (T) de conectivo con *arteriola* (AI), *vénula* (VI) y *conducto excretor intralobulillar* (CEX). H-E 800x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.43 se ve *páncreas exocrino* con acinos serosos y conductos excretores intralobulillares. El componente endocrino está representado por los *islotos de Langerhans* que muestran una histoarquitectura insular con numerosos capilares fenestrados y secretan diversas hormonas. Están dispersos en la glándula (con predominio en la cola pancreática).



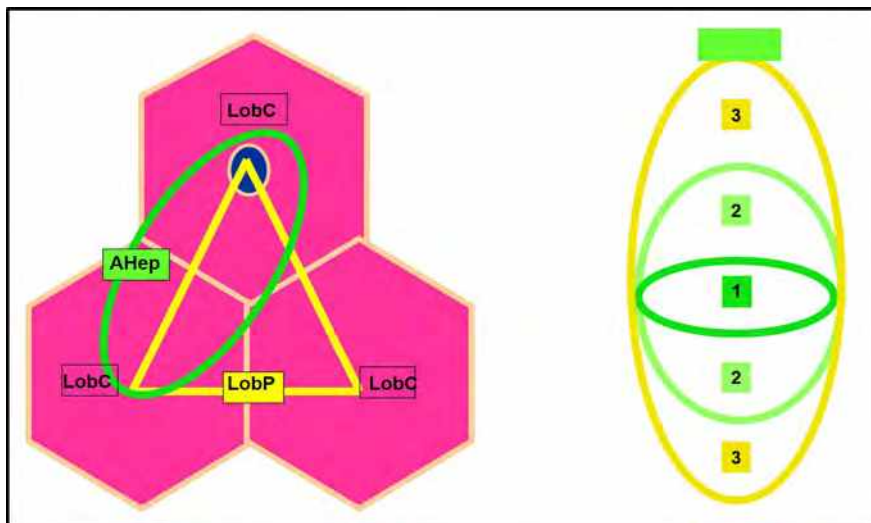
**Fig. 44.43 A-B. Páncreas.** Se observan *acinos serosos* (AS), *conductos excretores intralobulillares* (CEX) y *capilar sanguíneo* (CS) (páncreas exocrino). El componente endocrino está representado por los *islotos de Langerhans* (IL) que muestran una histoarquitectura insular con numerosos capilares fenestrados y secretan diversas hormonas. (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.44 se ve *páncreas exocrino y endocrino: acinos serosos e islotos de Langerhans*. En las trabéculas hay conductos excretores extralobulillares y vasos sanguíneos.



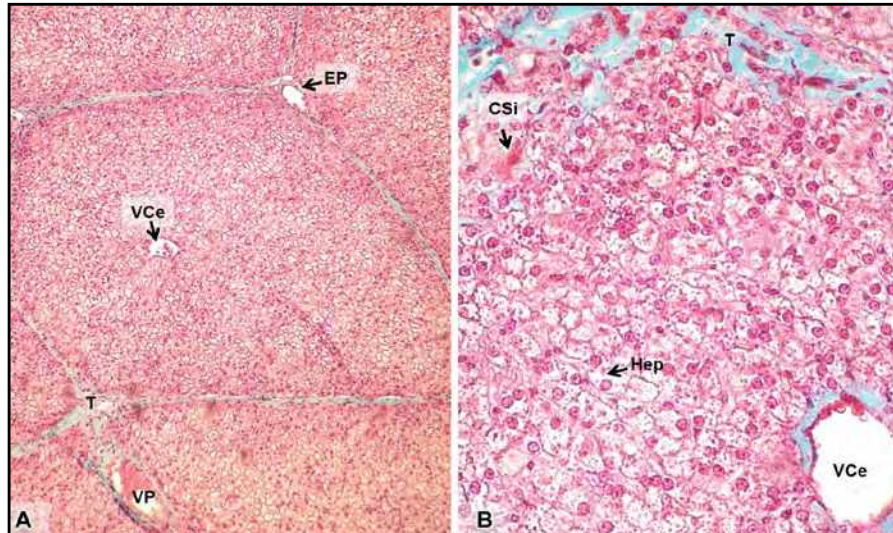
**Fig. 44.44 A-B. Páncreas.** En ambas imágenes se ven *acinos serosos* (AS) e *islotas de Langerhans* (IL). En las *trabéculas* (T) hay *conductos excretores extralobulillares* (CExE), *arteria* (A) y *vena* (V). H-E ambas 700x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.45 se muestran los **tipos de lobulillos hepáticos**: lobulillo clásico, lobulillo portal y acino hepático. 1. Zona más oxigenada. 2. Gradiente medio. 3. Zona menos oxigenada.



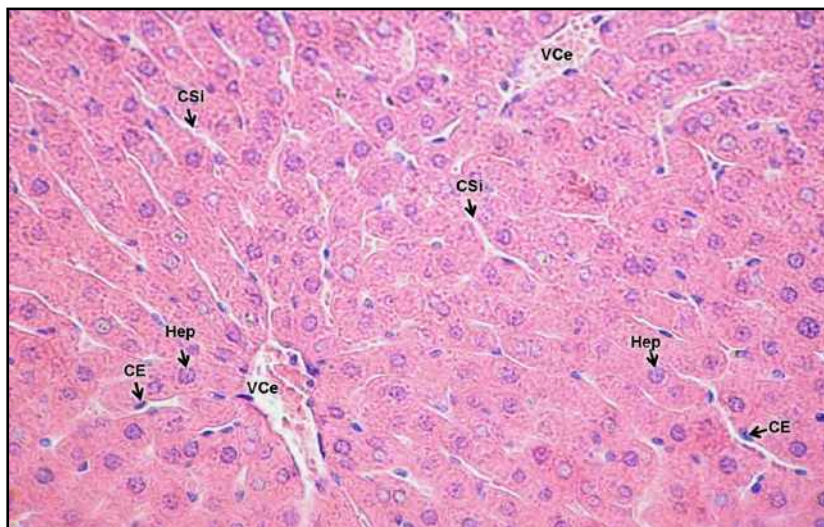
**Fig. 44.45 Tipos de lobulillos hepáticos:** *lobulillo clásico* (LobC), *lobulillo portal* (LobP) y *acino hepático* (AHep): 1. Zona más oxigenada. 2. Gradiente medio. 3. Zona menos oxigenada.

En 44.46 A-B se ve el *hígado*: lobulillo hepático clásico (pentagonal o hexagonal) que se identifica con facilidad por tratarse de un hígado de cerdo con trabéculas conectivas interlobulillares. En el humano se *diffulta* su delineado porque presenta escaso conectivo interlobulillar o trabéculas. Centro del lobulillo: vena central donde confluyen los capilares sinusoides. En los ángulos se ubican los espacios porta con una *tríada*: una rama de la *arteria hepática* (arteriola), una rama de la *vena porta* (vénula) y los *conductos biliares*.



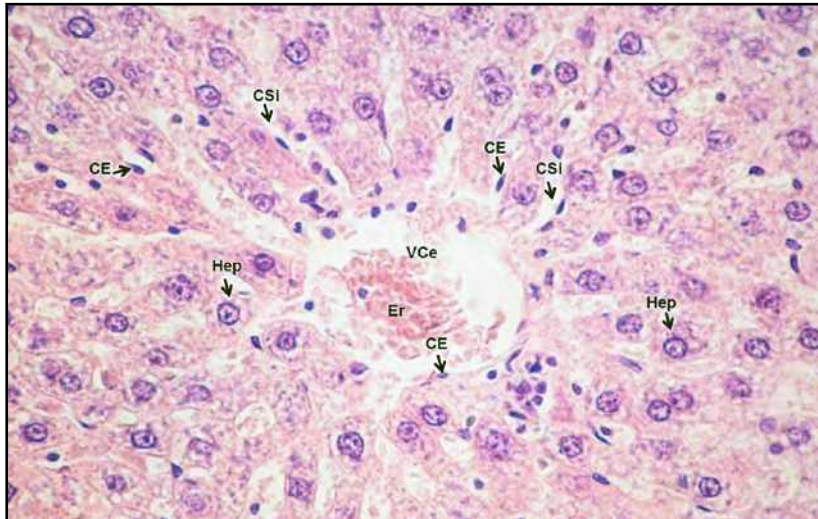
**Fig. 44.46 A-B.** Se ven columnas anastomosadas de *hepatocitos* (Hep). Centro del lobulillo: una *vena central* (VCe) donde confluyen los *capilares sinusoides* (CSi). Ángulos del lobulillo: *espacios porta* (EP) con una tríada: rama de la arteria hepática (arteriola), rama de la vena porta (vénula) y los conductos biliares. *Hepatocitos* (Hep) (poliédricos con núcleos centrales, vacuolizados por el contenido de glucógeno y grasa disueltos en el procesado histológico), *vena central* (VCe), *capilar sinusoides* (CSi) y *trabéculas* (T). Gomori 300x y 600x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.47: *hígado*: columnas anastomosadas de hepatocitos acidófilos con núcleos centrales que convergen hacia las venas centrales y capilares sinusoides revestidos de células endoteliales.



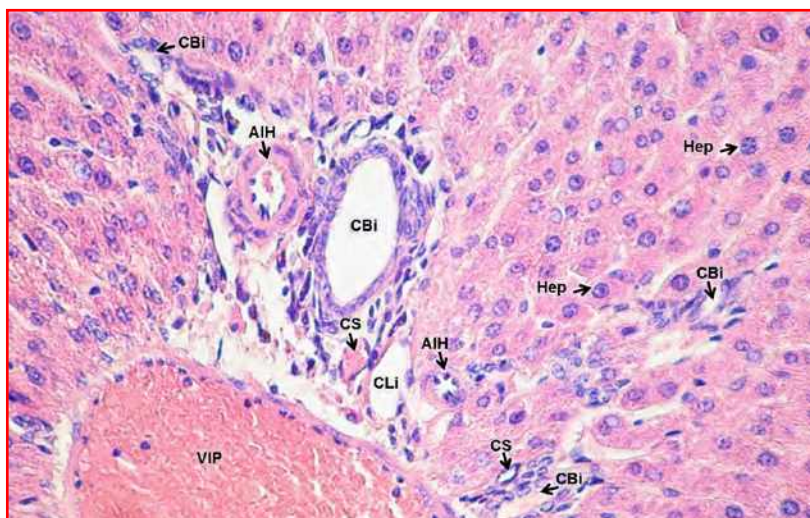
**Fig. 44.47 Hígado.** Las columnas anastomosadas de *hepatocitos* (Hep) acidófilos con núcleos centrales convergen hacia las *venas centrales* (VCe). Se ven *capilares sinusoides* (CSi) revestidos de *células endoteliales* (CE). H-E 800x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.48: *hígado*: se observa una vena centrolobulillar con eritrocitos (vénula postsinusoidal que drena en las venas sublobulillares que desembocan en las venas hepáticas). Los hepatocitos cercanos a la vena central corresponden a la zona 3 del acino hepático con menor gradiente de oxígeno. Entre las columnas hepatocíticas se ven capilares sinusoides revestidos por células endoteliales.



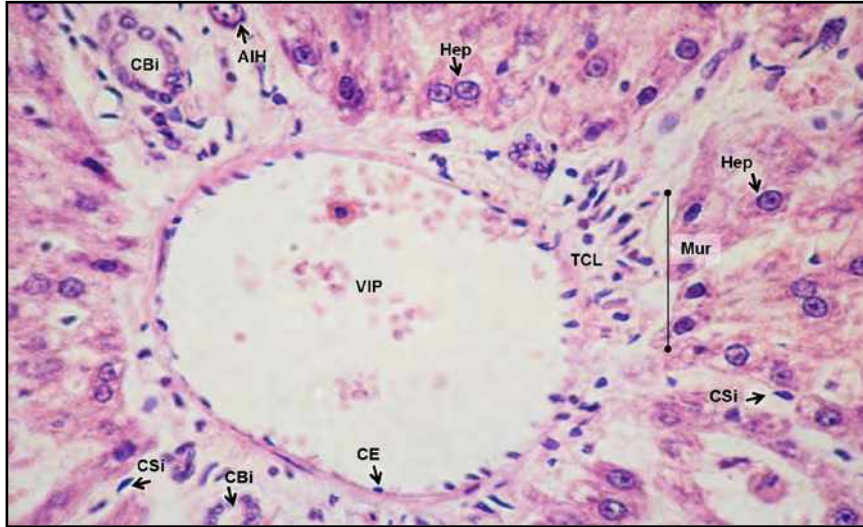
**Fig. 44.48 Hígado.** Vena central (VCe) o centrolobulillar con eritrocitos (Er). Los hepatocitos (Hep) cercanos a la vena central corresponden a la zona 3 del acino hepático con menor gradiente de oxígeno. Entre las columnas hepatocíticas se ven *capilares sinusoides* (CSi) revestidos por *células endoteliales* (CE). H-E 1000x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

En 44.49 se ve el *espacio porta* (de Kiernan) que se ubica en los ángulos del lobulillo hepático. Presenta ramas de arteriolas hepáticas, conductos biliares, vénula porta, capilar linfático y capilares sanguíneos en un conectivo laxo.



**Fig. 44.49 Hígado.** El espacio porta (de Kiernan) se ubica en los ángulos del lobulillo hepático. Presenta ramas de *arteriolas hepáticas* (AIH), *conductos biliares* (CBI), *vénula porta* (VIP), *capilar linfático* (CLi) y *capilares sanguíneos* (CS) en un conectivo laxo. Se ven los *hepatocitos* (Hep) más periféricos del lobulillo. H-E 800x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

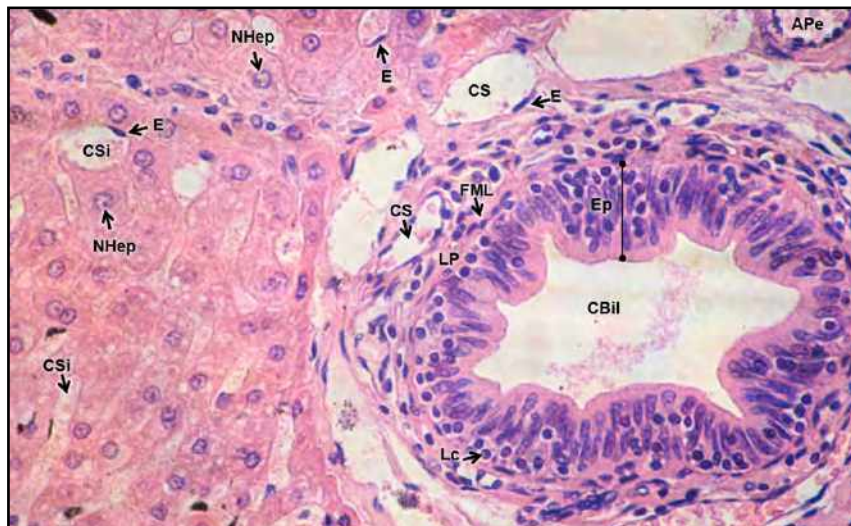
En 44.50: *hígado*: capilares sinusoides y columnas de hepatocitos que forman una pared o muralium (zona 1 del acino hepático con mayor gradiente de oxígeno). Se observan los componentes de la tríada portal: conducto biliar, arteriola hepática y vénula portal.



**Fig. 44.50 Hígado.** Se ven *capilares sinusoides* (CSi) y columnas de *hepatocitos* (Hep) cercanos al *espacio porta* (EP) que forman una pared o *muralium* (Mur). Se ve el *tejido conectivo laxo* (TCL) y los componentes de la triada portal: *conducto biliar* (CBI), *arteriola hepática* (AIH) y *vénula portal* (VIP). Se señala una *célula endotelial* (CE). H-E 1000x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

La vía biliar intrahepática se inicia en el canalículo o capilar biliar cuya pared está formada por los hepatocitos. Los canalículos se reúnen para formar los conductillos biliares o colangiolos (epitelio simple cúbico bajo) (ambos son intralobulillares). En el espacio porta se forman los conductos biliares (epitelio simple cúbico a cilíndrico) (interlobulillares). Estos se reúnen y forman los conductos hepáticos derecho e izquierdo que se fusionan para dar el conducto hepático común.

La **figura 44.51** permite ver un *conducto biliar interlobulillar*, con epitelio cilíndrico, rodeado por una cubierta de lámina propia con capilares sanguíneos, arteria pequeña y fibras musculares lisas. Se señala en el parénquima los núcleos de hepatocitos y los capilares sinusoides.



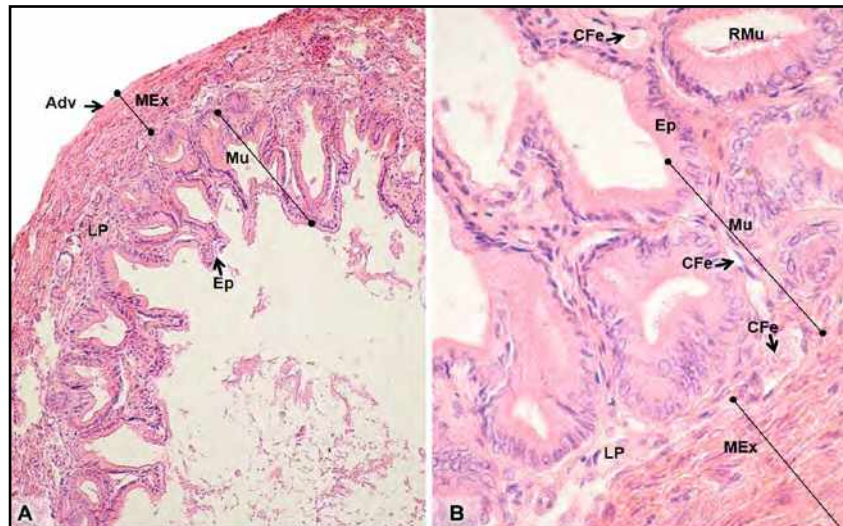
**Fig. 44.51 Hígado.** Se ve un *conducto biliar interlobulillar* (CBil) con *epitelio* (Ep) cilíndrico, rodeado por una cubierta de *lámina propia* (LP) con *capilares sanguíneos* (CS), *arteria pequeña* (APe), *linfocitos* (Lc) y *fibras musculares lisas* (FML). Se señala en el parénquima los *núcleos de hepatocitos* (NHep) y los *capilares sinusoides* (CSi) con *endotelio* (E). H-E 900x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

La **figura 44.52** muestra *vesícula biliar*: **vía biliar** extrahepática → vesícula biliar → conducto cístico → conducto hepático común → colédoco → duodeno (2º porción): ampolla de Vater.

La microfotografía muestra una mucosa (Mu) con receso mucoso (RMu) especializada en la absorción de agua y electrolitos.

Presenta: epitelio simple cilíndrico y lámina propia de conectivo laxo con capilares fenestrados. No tiene muscular de la mucosa, ni submucosa.

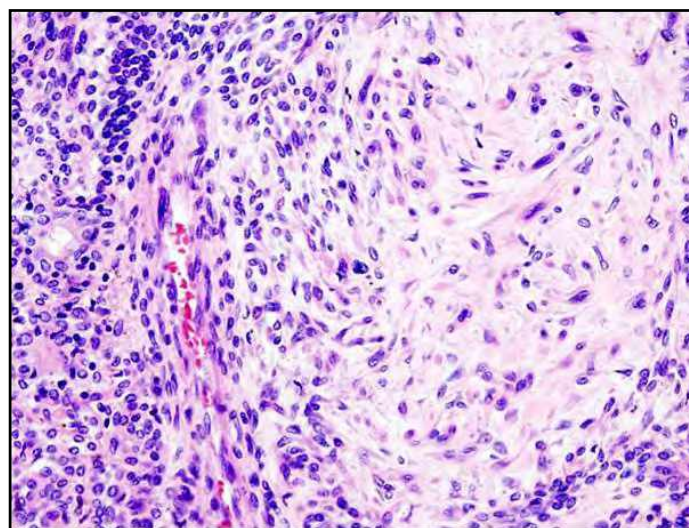
Se ve una muscular externa con haces de fibras musculares lisas que expulsan el contenido vesicular hacia el conducto cístico y se señala una adventicia de conectivo denso.



**Fig. 44.52 A-B. Cortes de vesícula biliar.** Vía biliar extrahepática → vesícula biliar → conducto cístico → conducto hepático común → colédoco → duodeno (2° porción): ampolla de Vater. La microfotografía muestra una mucosa (Mu) con receso mucoso (RMu) especializada en la absorción de agua y electrolitos. Presenta: epitelio (Ep) (simple cilíndrico) y lámina propia (LP) de conectivo laxo con capilares fenestrados (CFe). No tiene muscular de la mucosa, ni submucosa. Se ve una muscular externa (MEx) con haces de fibras musculares lisas que expulsan el contenido vesicular hacia el conducto cístico. Se señala una adventicia (Adv) de conectivo denso. Cuando la superficie no toma contacto con el hígado se agregará un mesotelio seroso. H-E 200 y 500x (Atlas de Histología. Cónsole G y Vidal M).

### Histopatología:

**1. Neoplasias de las glándulas salivales:** la mayor parte son benignas. El *adenoma pleomorfo* (70%) es una proliferación con células epiteliales, mioepiteliales y mesenquimatosas, envueltas por una cápsula fibrosa (Fig. 44.53).



**Fig. 44.53 Adenoma pleomorfo de parótida** (SciELO).

**2. Cáncer esofágico:** neoplasia epitelial que puede tratarse de un adenocarcinoma si se produce a partir de glándulas o de un carcinoma escamoso si se origina a partir del epitelio plano estratificado de revestimiento. El cáncer de células escamosas se relaciona con el consumo de alcohol y tabaco (Fig. 44.54).

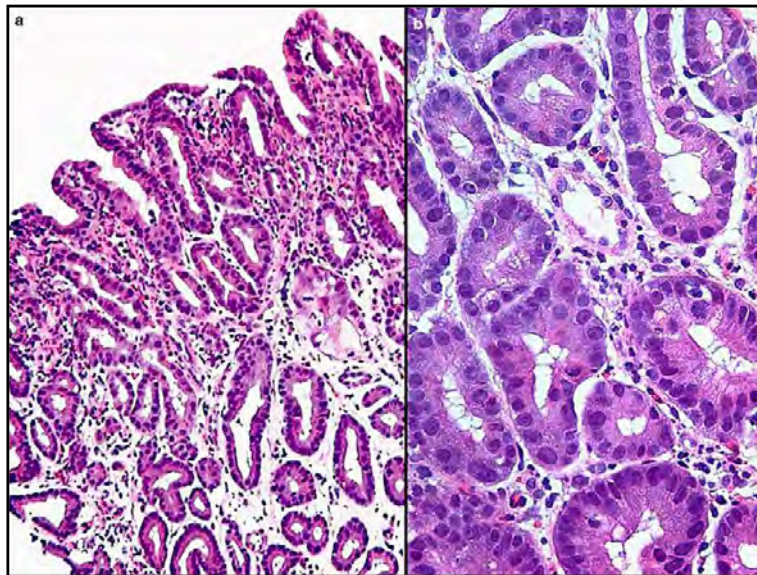


Fig. 44.54 Adenocarcinoma gástrico (specialcancer.com).

**3. Refljo gastro-esofágico:** existen diversos trastornos que pueden dar refljo del jugo gástrico al esófago. Los episodios son ocasionales o constituyen un cuadro crónico. Daña la mucosa esofágica con *esofagitis* y produce una *metaplasia* del epitelio plano estratificado del esófago que se transforma en uno cilíndrico simple (*esófago de Barret*) (Fig. 44.55).

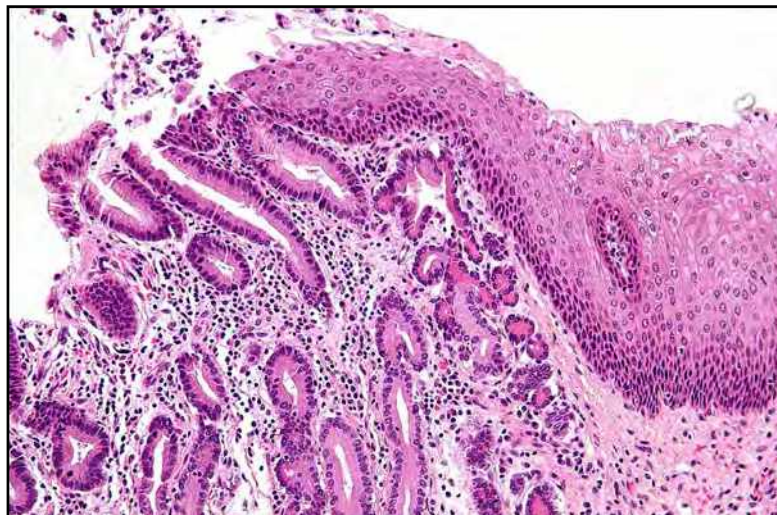


Fig. 44.55 Esófago de Barret (slideshare).

**4. Úlcera gástrica:** el estómago contiene normalmente una solución ácida, pero se haya protegido por varios mecanismos. Puede asociarse a descenso del bicarbonato, al aumento del ácido, al incremento de gastrina o a la ingesta de medicamentos (ej.: anti-inflamatorios). La exposición continua de una zona desprotegida conduce a la formación de una úlcera gástrica (erosión) que llega hasta la submucosa. Si atraviesa todo el espesor de la pared puede llegar a perforarse, originando una peritonitis (Fig. 44.56).



Fig. 44.56 Úlcera gástrica (slideshare).

5. **Cáncer gástrico:** por lo general se trata de carcinomas o adenocarcinomas. La evolución de un tejido hacia la malignidad implica varias etapas. La primera es la *displasia*, un estado en el que las células epiteliales muestran alteraciones de tamaño, forma y organización. La displasia grave se acompaña de evolución hacia *carcinoma* que progresa hacia *adenocarcinoma* en 75% de los casos (Fig. 44.57).

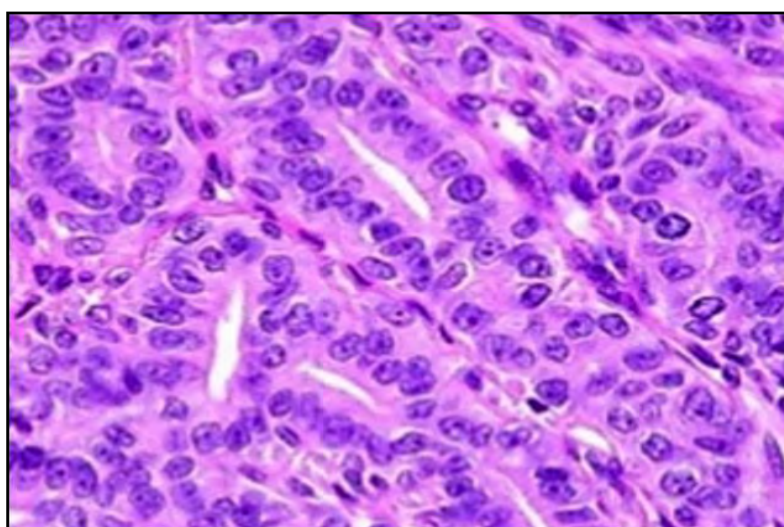


Fig. 44.57 Adenocarcinoma gástrico (slideshare).

6. **Úlcera duodenal:** el ácido gástrico pasa a la primera porción del duodeno y erosiona la mucosa produciendo una úlcera duodenal que puede alcanzar a la submucosa o perforarse (peritonitis). Es el resultado de un desequilibrio entre factores que agraden y que protegen la mucosa. Tras la cicatrización existe una tendencia a la recidiva del 80% al año. Son cuatro veces más frecuentes que las úlceras gástricas (Fig. 44.58).



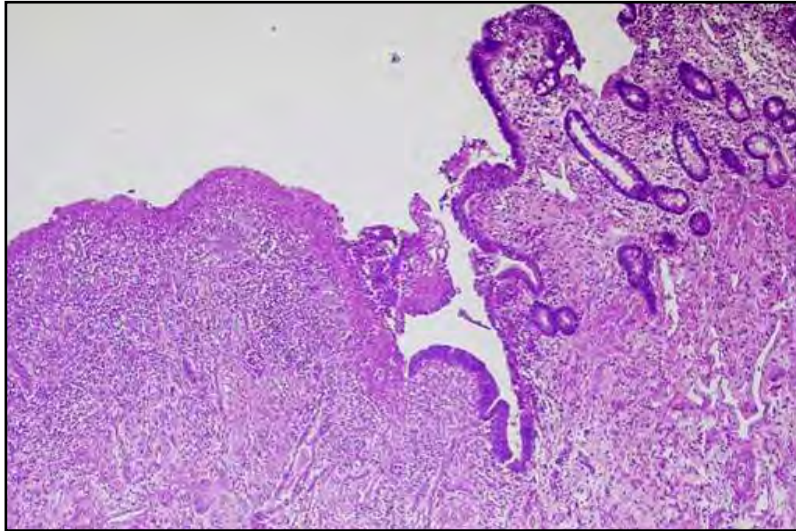


Fig. 44.58 Úlcera duodenal (patoral.umayor).

**7. Síndrome de mala absorción:** la función absorptiva del yeyuno depende de la integridad de sus vellosidades. Si hay daño vellositario, los alimentos no pueden absorberse adecuadamente. Uno de estos síndromes es la *enfermedad celíaca o enteropatía por gluten*. Se produce pérdida de gran parte de las vellosidades con un aplanamiento de la superficie yeyunal e infiltrados inflamatorios. Las vellosidades mejoran su histología al comer una dieta libre de gluten presente en el trigo-cebada-arroz-avena (Fig. 44.59).

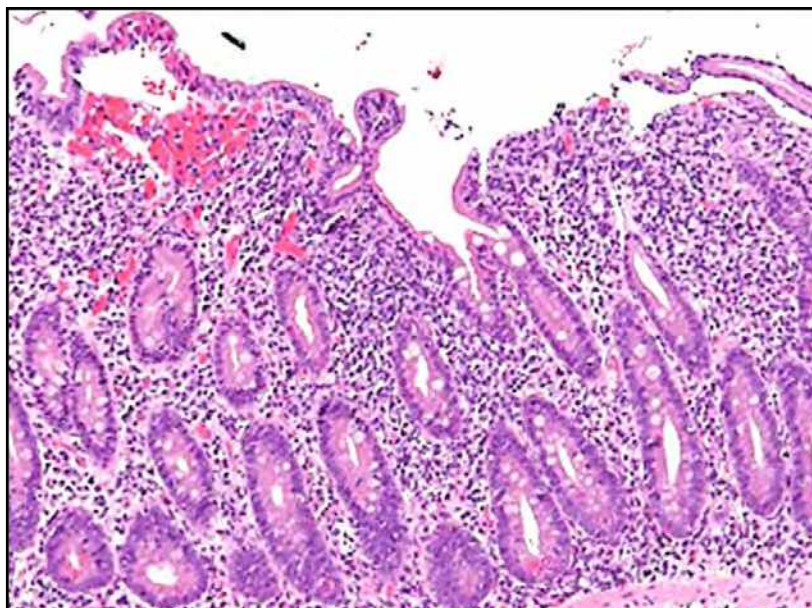


Fig. 44.59 Síndrome de mala absorción ().

**8. Apendicitis aguda:** es la enfermedad más frecuente del apéndice cecal. Aparece en la segunda y tercera década de la vida. Se asocia a una ulceración de la mucosa, obstrucción de su luz y proceso inflamatorio con PMN. Por último, mueren partes del tejido apendicular y sus consecuencias son la perforación con *peritonitis* (Fig. 44.60).

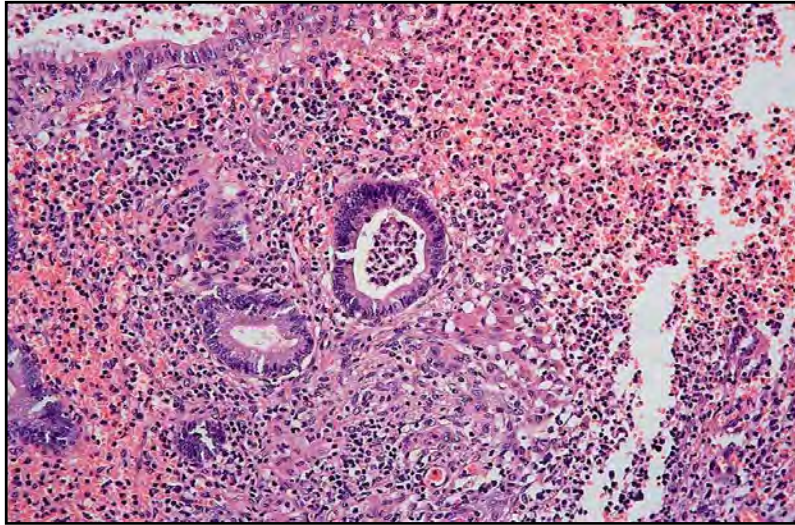


Fig. 44.60 Apendicitis aguda (Elsevier).

**9. Colon irritable:** cursa con dolores abdominales y períodos que alternan diarreas y estreñimiento. La función intestinal motora y sensitiva estaría alterada (Fig. 44.61).

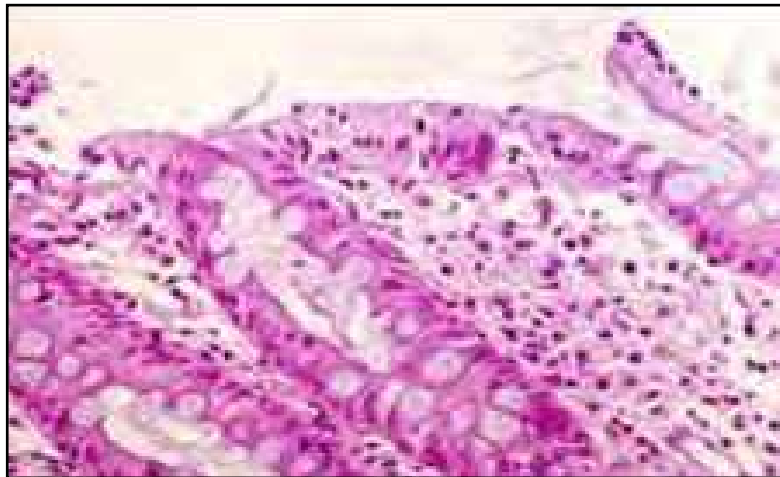


Fig. 44.61 Colon irritable (aegastro).

**10. Colitis ulcerosa:** enfermedad inflamatoria recidivante de la mucosa colónica. Presenta diarreas muco-sanguinolentas y puede predisponer a un cáncer de colon (Fig. 44.62).

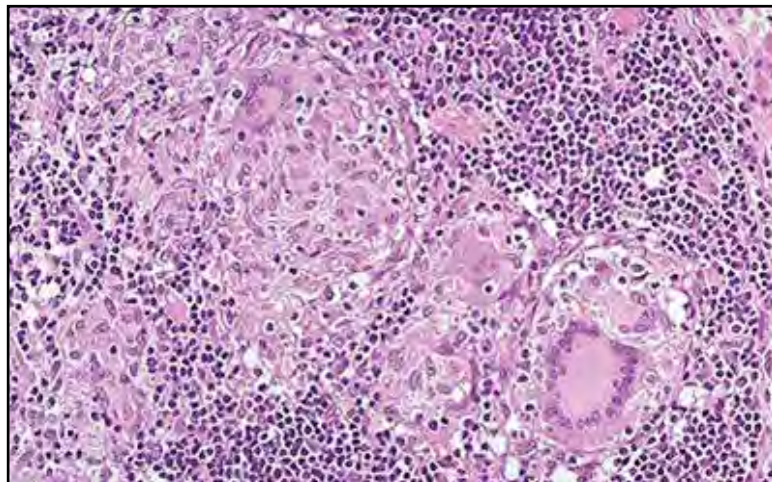


Fig. 44.62 Colitis ulcerosa ().

**11. Cáncer de colon:** proliferación maligna de estirpe epitelial. Es frecuente luego de los 50 años y responde a causas genéticas y nutricionales. El tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma (bien diferenciado: 80%; mucinosos: 20%: coloides (moco extracelular) y anillo de sello (moco intracelular) (Fig. 44.63).

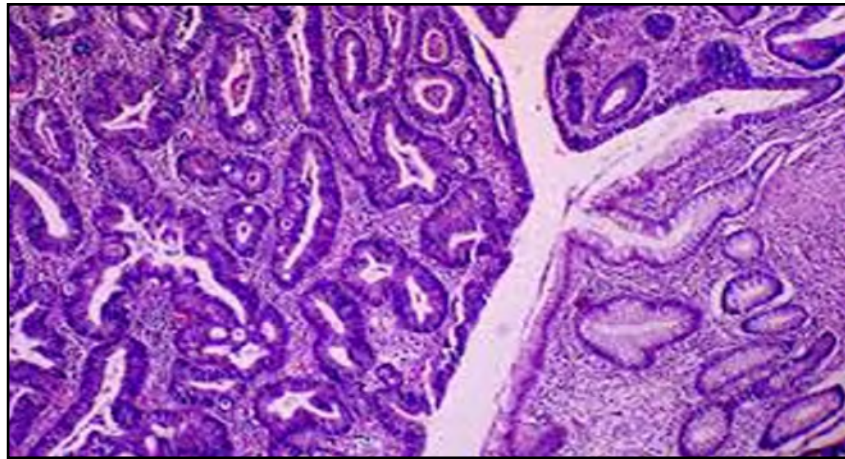


Fig. 44.63 Adenocarcinoma de colon (uaz.edu).

**12. Pancreatitis:** la inflamación pancreática puede ser aguda o crónica. La pancreatitis aguda es dolorosa y peligrosa, ya que las enzimas pancreáticas se activan dentro de la glándula y digieren el tejido pancreático. Causas: alcohol, cálculos biliares, medicamentos, infecciones por virus. Un hallazgo importante es la concentración elevada de lipasas y amilasas pancreáticas en sangre. La forma crónica puede conducir a un síndrome de mala absorción por destrucción lenta del tejido pancreático. Causa frecuente: alcoholismo (Fig. 44.64).

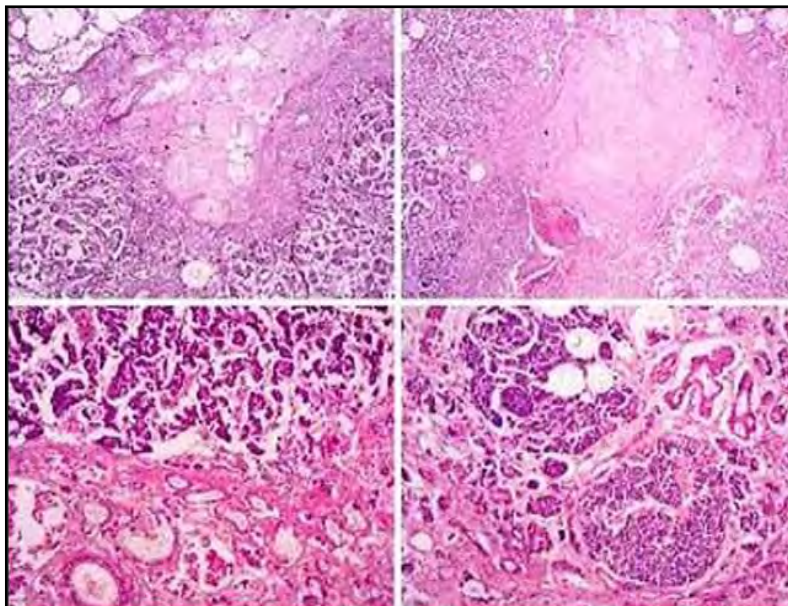


Fig. 44.64 Pancreatitis (slideshare).

**13. Cáncer de páncreas:** es una de las formas más frecuentes de carcinoma originado en la proliferación del páncreas exocrino. Cursa con una rápida evolución letal (Fig. 44.65).

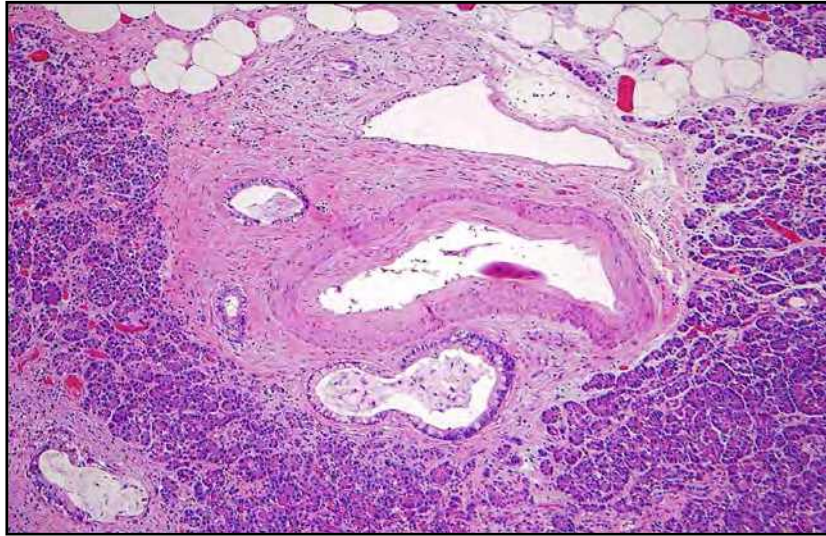


Fig. 44.65 Cáncer de páncreas (Pathology outlines).

**14. Colecistitis-litiasis biliar:** los cálculos biliares son frecuentes en el mundo occidental. La mayoría están compuestos de colesterol (70%: sales de calcio, ácidos biliares, proteínas, lípidos). La bilis con alto contenido de colesterol induce a la formación de cálculos que causan inflamación de la vesícula biliar (*colecistitis*) y obstrucción del flujo de bilis. Si el cuadro es agudo da un *cólico biliar* con intenso dolor (Fig. 44.66).

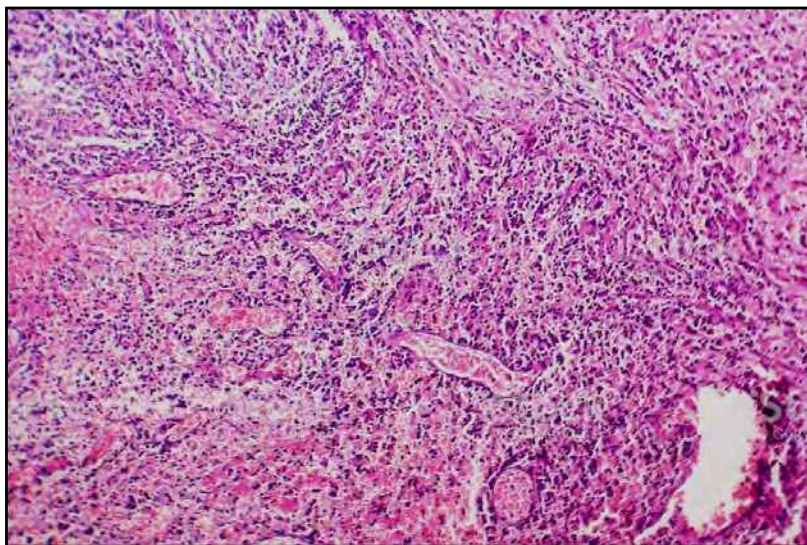


Fig. 44.66 Colecistitis crónica (iStock.)

**15. Cirrosis hepática:** alcohol y virus de la hepatitis B y C. Es una inflamación hepática crónica que se caracteriza por la producción de colágeno tipo I en los espacios de Disse y en los espacios porta, con destrucción de la arquitectura lobulillar y aparición de nódulos de hepatocitos regenerativos (Fig. 44.67).

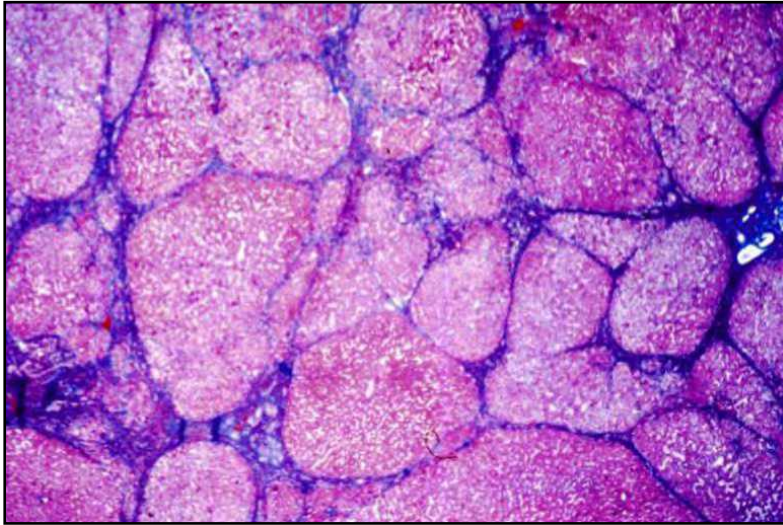


Fig. 44.67 Cirrosis hepática (Cairo F)

**16. Hepatitis:** inflamación que afecta al hígado . Su causa puede ser infecciosa (viral, bacteriana, etc.), inmunitaria (por autoanticuerpos: hepatitis autoinmune) o tóxica (alcohol, venenos o fármacos). También es considerada una enfermedad de transmisión sexual. Hay virus específicos para la hepatitis (virus hepatotro-  
pos). Existen varios tipos de virus: A, B, C, D, E, F, G. Los más importantes son los virus A, B, C y, en menor medida, el D y el E (Fig. 44.68).

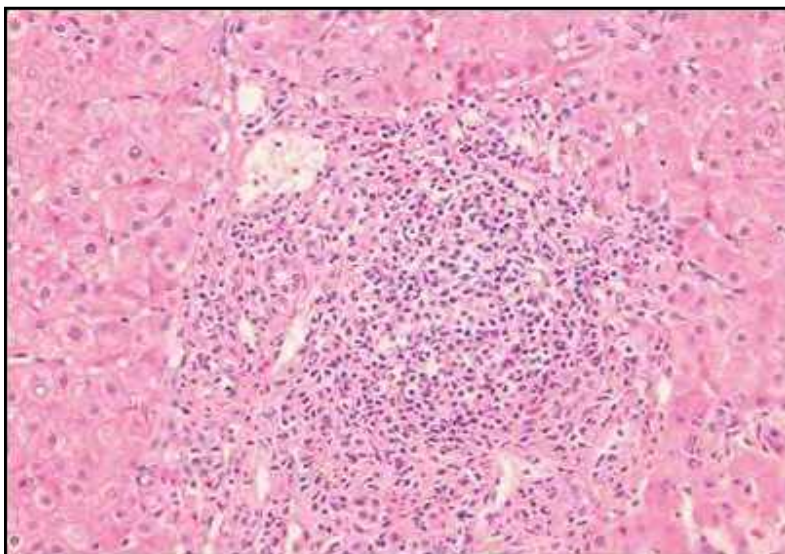
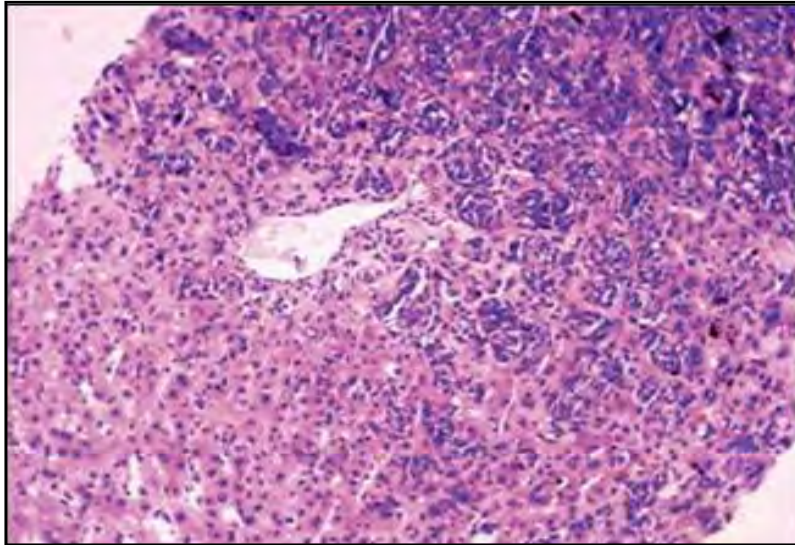


Fig. 44.68 Hepatitis crónica (Google sites)

**17. Metástasis hepáticas:** se deben a tumores cancerosos primarios que se han diseminado hasta el hígado (metástasis o siembra a distancia). Las neoplasias digestivas suelen diseminarse al hígado por vía venosa portal (colon-estómago), mientras que otras metástasis hematógenas provienen del pulmón o de la mama (Fig. 44.69).



**Fig. 44.69 Metástasis hepática de melanoma (Scielo)**

## Referencias

- Cónsole GM, Vidal AS. Atlas de Histología. Ed. Journal, 2016.
- Gartner LP Histología básica. Ed. Elsevier.
- Robbins. Patología humana. Ed. Elsevier.
- Ross- Pawlina. Histología. Texto y Atlas. Ed. Panamericana.
- Sobotta-Welsch. Histología. Ed. Panamericana.
- Sternberg SS. Histology for Pathologists. Ed. Raven Press.
- Stevens A, Lowe J. Texto y Atlas de Histología. Ed. Mosby.

PRINCIPALES ENFERMEDADES DIGESTIVAS

Principales enfermedades digestivas:

A. Enfermedades en labios, boca, lengua y glándulas salivales:

1a. **Labio leporino:** defectos del desarrollo por falta de fusión de los procesos maxilares y nasal (§ 45.1).



Fig. 45.1 Labio leporino (slideshare).

1.b **Paladar hendido:** falta de fusión o fusión incompleta de los procesos palatinos laterales (§ 45.2).



Fig. 45.2 Paladar hendido (slideshare).

*Etiología:* multifactorial. Causas: genéticas, ambientales (rubéola, radiación) y nutricionales (falta de vitaminas del grupo B).

*Clínica:* problemas de alimentación, pérdida de peso, expulsión de alimentos por la nariz, infecciones recurrentes de oído, separación de labios/paladar, deficiencia en el habla.

En la **Figura 45.3** se observa la clasificación de labio leporino/paladar hendido.

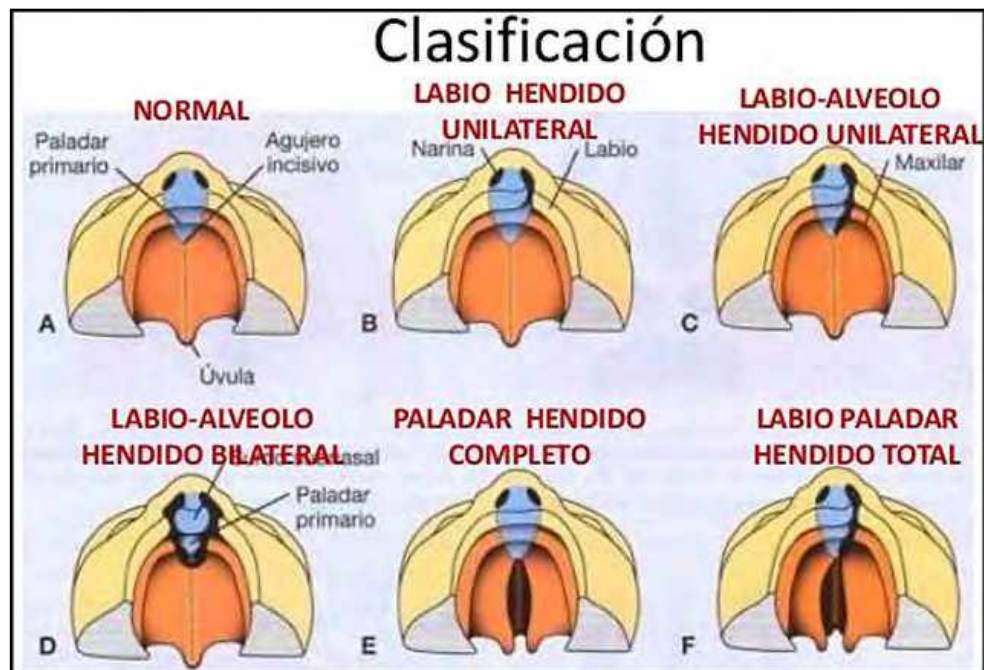


Fig. 45.3 Clasificación de labio/paladar hendido (slideshare).

*Tratamiento:* quirúrgico, educación de los padres, tratar infecciones asociadas.

**2. Herpes labial:** infección en los labios causada por el virus del herpes simple (Fig. 45.4).

*Etiología:* virus herpes simple (Fig. 45.4). Se relaciona con dientes quebrados, prótesis, quemaduras, cambios hormonales, virus, estrés, radiación solar.

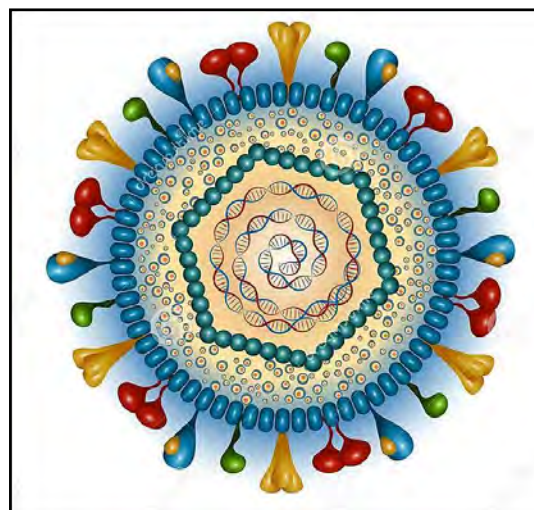


Fig. 45.4 Virus del herpes simple (es.dreamstime.com).

Cursa con formación de vesículas que se desarrollan en los labios o en el interior de la boca que pueden causar dolor.

*Clínica:* Fases: 1. Hormigueo; 2. Ampollas; 3. Drenaje; 4. Costra; 5. Curación (Fig. 45.5).





Fig. 45.5 Herpes labial con vesículas (VIX).

*Tratamiento:* antivirales (Aciclovir, famciclovir, interferón).

3. **Aftas:** pequeñas ulceraciones que aparecen en la mucosa bucal. Son dolorosas y pueden durar semanas a meses (Fig. 45.6).

*Etiología:* no identificada. Se asocia a alimentos ácidos o muy calientes.



Fig. 45.6 Aftas (Mall).

*Tipos:*

- a. Aftas menores: pequeñas úlceras en la mucosa bucal, 10 mm de diámetro.
- b. Aftas mayores: aisladas o confluentes, más de 10 mm de diámetro, más profundas.
- c. Aftas herpetiformes: repartidas en grupos, más de 3 mm, confluentes.

*Tratamiento:* enjuagues con agua salada, vinagre y sal, agua y bicarbonato de sodio.

4. **Glositis:** inflamación de la lengua.

**Lengua geográfica:** presencia de placas blanquecinas irregulares, rodeadas de epitelio engrosado enrojecido (Fig. 45.7).

*Etiología:* deficiencia de vitamina B, consumo de alcohol, alimentos calientes o picantes.

*Clínica:* parches blanquecinos y llagas rojas irregulares, sensibilidad aumentada, dolor urente.



Fig. 45.7 Lengua geográfica (slideshare).

*Tratamiento:* higiene bucal, enjuagues, no ingerir alimentos irritantes.

**5. Candidiasis oral:** lesiones bucales de distinto tipo.

*Etiología:* la más común es por un hongo denominado *Candida albicans* (Fig. 45.8). Es un hongo ascomiceto, un organismo eucariota comensal. Su presencia se asocia a deficiencia de B12, prótesis dentales, alteraciones hormonales, xerostomía, antibióticos, corticoides, inmunosupresores, antineoplásicos, SIDA.

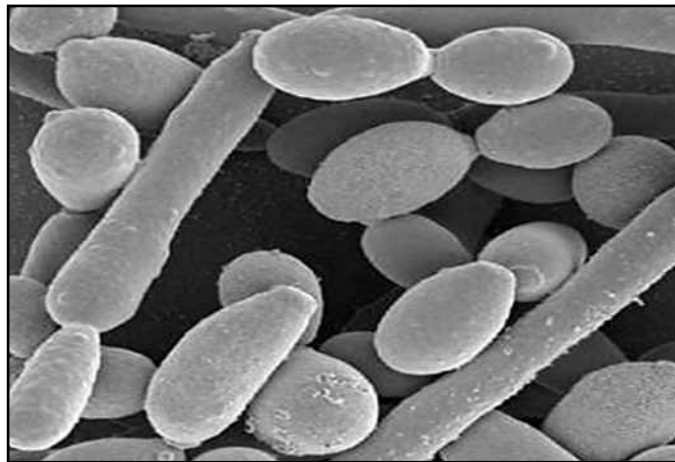


Fig. 45.8 *Candida albicans* (slideshare).

*Clínica:*

*Formas agudas:*

a. *Pseudomembranosa (muguet):* manchas blancas, halitosis.

b. *Eritematosa:* zonas enrojecidas, pérdida de las papilas gustativas, disfagia.

*Formas crónicas:*

c. *Pseudomembranosa:* cuadro persistente.

d. *Eritematosa:* zonas enrojecidas (SIDA).

e. *Leucoplasia:* zona blanquecina con ulceración superficial

f. *Nodular:* retrocomisural, con nódulos.

*Tratamiento:* suprimir irritantes (tabaco, alcohol, calor, ácidos). Enjuagues bucales: Mycostatin.

**6. Parotiditis:** inflamación de la glándula parótida que causa dolor e hinchazón.

*Etiología:* virus de la familia paramyxoviridae, género paramixovirus. Tiene forma esférica y mide 90 a 300 nm de diámetro. Contiene ARN (Fig. 45.9).

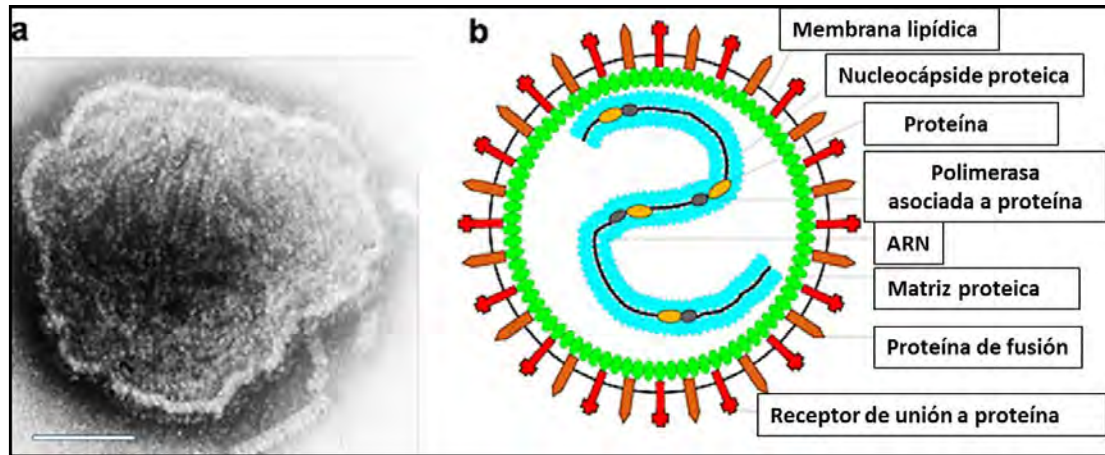


Fig. 45.9 Virus de la familia paramyxoviridae (ICTV).

*Clínica:* período de incubación: 14-24 días. Se presenta en pacientes de 5-45 años. Es más frecuente en el sexo masculino. Deja inmunidad.

Cefalea, fiebre, malestar general, hinchazón facial, tumefacción en la glándula parótida (Fig. 45.10).  
Complicaciones: encefalitis, esterilidad (epidídimo-orquitis), sordera.



Fig. 45.10 Parotiditis (blogfioterapia).

*Tratamiento:* reposo, alimentos blandos.

**7. Leucoplasia:** afección inflamatoria crónica de las mucosas, especialmente de la boca, caracterizada por la producción de placas blancas adherentes indoloras (Fig. 45.11).



Fig. 45.11 Leucoplasia (elsevier).

*Etiología:* virus implicados: subtipos de virus del papiloma humano: HVP-16 y HPV-18.

*Tipos:* leucoplasias idiopáticas y asociadas al tabaco.

Homogénea, no homogénea: verrucosa, moteada, eritroleucoplasia, verrucosa proliferativa. Es considerada una *lesión precancerosa* (5% se transforma en carcinoma epidermoide).

Se asocia a factores: infeccioso, factor nutricional y hábito alcohólico.

*Clínica:* placas blancas (leuco) indoloras. Mayor incidencia: por encima de los 40 años (70-90%). Década mayor afectación: 50 a 60 años (varones) y 60 a 70 años (mujeres).

*Tratamiento:*

1. Evitar microtraumas (prótesis dentales); suprimir alcohol y tabaco; aumentar la higiene bucal. Candida: tratamiento antimicótico; aplicación tópica de ácido retinoico.

2. Sistémico: vitamina A y E; ácido 13-cis-retinoico, bleomicina.

3. Quirúrgico (convencional, laser o crioterapia)

**8. Neoplasias bucales:** proliferación benigna o maligna (Fig. 45.12).

1. *Tumores benignos:* papiloma, fibroma, angioma, lipoma, mixoma, queratoacantoma, molusco contagioso,

2. *Tumores malignos derivados del epitelio:*

a. Carcinoma oral de células escamosas o epidermoide (90%).

b. Carcinoma verrucoso.

c. Carcinoma de células fusiformes.

d. Melanoma.

e. Adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide.

f. Carcinoma basocelular.

2. *Tumores malignos derivados del tejido conectivo.*

a. Fibrosarcoma (fibroblastos).

b. Fibrohistocitoma maligno (fibroblastos e histiocitos malignos).

c. Liposarcoma (adipocitos).

d. Angiosarcoma (células endoteliales).

e. Neurosarcoma (cubierta de los nervios periféricos).

f. Rabdiosarcomas (células del músculo estriado).

g. Leiomiomas (células del músculo liso).

*Clínica:* úlcera indurada, de bordes evertidos y en ocasiones dolorosa que, generalmente, se acompaña de adenopatías cervicales. Hay dolor, hemorragia, cambios en la mordida, disfagia.



Fig. 45.12 Neoplasias malignas de la mucosa bucal (slideserver).

*Tratamiento:* quirúrgico, citostáticos.

**9. Sialadenitis:** inflamación de las glándulas salivales (Fig. 45.13).



Fig. 45.13 Sialadenitis (sciencedirect).

- *Aguda:* puede ser el resultado de infecciones bacterianas e infecciones virales.

- *Crónica:* es secundaria a la obstrucción ductal (sialolitiasis) o en ciertos trastornos del sistema (síndrome de Sjögren, sarcoidosis).

*Clínica:* dolor en la glándula salival, xerostomía, fiebre.

*Tratamiento:* amoxicilina, clindamicina.

**10. Litiasis de la glándula salival:** formación de una concreción (cálculo), que se forma en los conductos de las glándulas salivales (Fig. 45.14).



Fig. 45.14 Sialolitiasis (EcuRed).

Rx: se observa una imagen radiopaca de bordes definidos que puede tener una estructura laminar.

*Sialografía:* se inyecta medio de contraste por sondaje en los orificios de los conductos salivales (Stenon, Warthon).

Tratamiento: quirúrgico.

**11. Gingivitis:** inflamación de las encías con enrojecimiento, inflamación y sangrado (Fig. 45.15).



Fig. 45.15 Gingivitis (perioexpertise).

*Clínica:*

- a. Fase inicial: las encías sangran ante el cepillado.
- b. Lesión temprana: más sangrado, encías enrojecidas.
- c. Lesión establecida: grave. Sangrado espontáneo.

*Tratamiento:* limpieza dental, enjuagues antisépticos, corrección de dientes no alineados.

**12. Periodontitis:** infección crónica en encías, huesos, cemento y ligamentos. La placa dental bacteriana se endurece y forma sarro (Fig. 45.16).



Fig. 45.16 Periodontitis (propdental).

El tejido periodontal une el diente al hueso alveolar.

*Clínica:* encías inflamadas, rojas y retraídas (se ven los dientes), sangrado, halitosis,

*Tratamiento:* limpieza del sarro: raspado: mecánico, laser, ultrasonido, antisépticos, antibióticos, cirugía (injertos).

**13. Esofagitis** por reflujo: alteración crónica por reflujo del contenido gástrico hacia el esófago por deficiencia del esfínter esofágico inferior (Fig. 45.17).

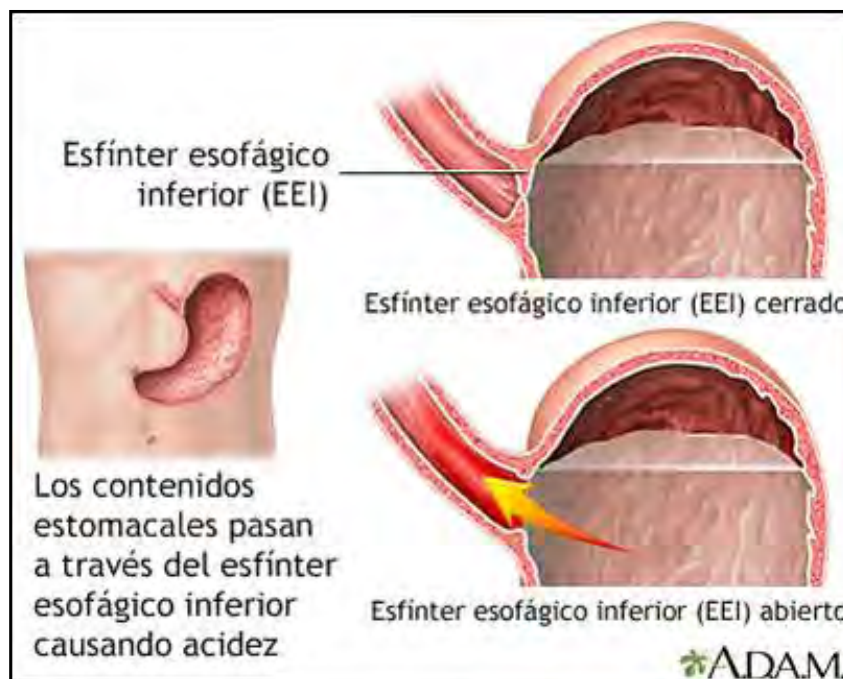


Fig. 45.17 Esfínter esofágico inferior (ADAM).

*Clínica:* regurgitación urente, laringitis por reflujo, alteración del sueño.

*Tratamiento:* cambios en el estilo alimentario, elevar cabecera de la cama, perder peso, disminuir consumo de alcohol. Omeprazol. Cirugía.

**14. Hernia de hiato** esofágico: parte del esófago y del estómago son traccionadas hacia arriba a través del hiato o abertura del diafragma (Fig. 45.18).

*a. Tipo I: Hernia por deslizamiento:* hay desplazamiento del cardias hacia el mediastino posterior. Algunos pacientes no tienen reflujo gastroesofágico. Es frecuente.

b. *Tipo II: Hernia paraesofágica:* se desplaza el fundus gástrico. Poco frecuente, se ve en pacientes longevos.

c. *Tipo III: Hernia mixta:* desplazamiento del fundus y del cardias.

d. *Tipo IV:* contiene víscera: colon, intestino delgado, bazo, páncreas.

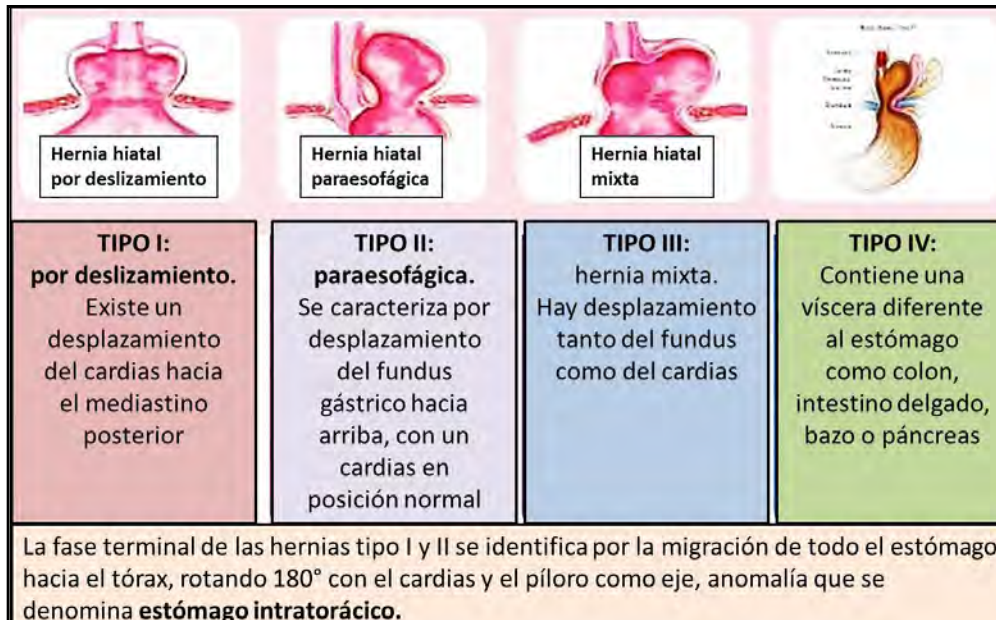


Fig. 45.18 Tipos de hernias del hiato esofágico (slideshare).

*Clínica:* dolor urente retroesternal y epigástrico, disfagia.

*Tratamiento:* comidas frecuentes de poco volumen, alimentos bajos en grasas, bloqueadores de receptores H2, cirugía.

B. Enfermedades del estómago:

**15. Gastritis:** inflamación de la mucosa gástrica: aguda o crónica (Fig. 45.19). Gastritis aguda: inflamación transitoria de la mucosa gástrica. Se asocia a irritantes. Cura en pocos días con regeneración.

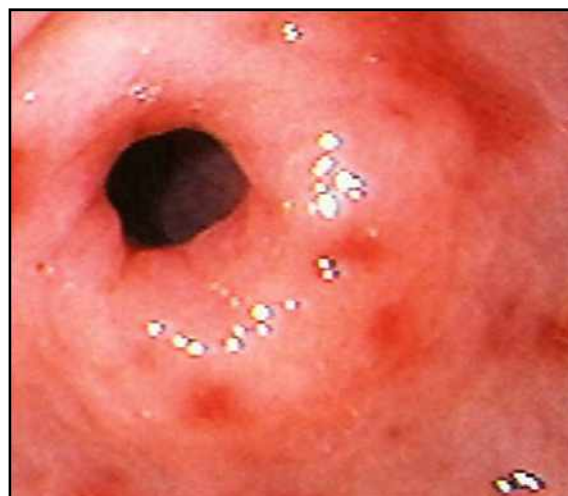


Fig. 45.19 Endoscopia: gastritis (MSD).

*Etiología:*

a. *Agentes exógenos:* *Helicobacter pylori*, irritantes, drogas, alcohol, tabaco, radiación.



b. *Agentes endógenos*: ácido gástrico, pepsina, jugo pancreático, estrés, anticuerpos contra células parietales.

*Tipos*:

- Gastritis antral no atrófica (gastritis tipo B): asociada a *H. pylori*. Es superficial, sin atrofia
- Gastritis atrófica multifocal antral y corporal: factores externos: *H. pylori*.
- Gastritis atrófica corporal difusa (gastritis tipo A): es autoinmune. Se asocia a anemia perniciosa.

*Clínica*:

*Gastritis aguda*: dolor epigástrico, náuseas, vómitos. Puede haber hemorragia digestiva alta.

*Gastritis crónica*: dolor, náuseas, vómitos, pirosis, molestias en abdomen superior, anorexia, pérdida de peso. Sin erosiones visibles, la inflamación crónica lleva a la atrofia del epitelio glandular. Causas: inmunológicas, *H. pylori*, tóxicas (alcohol, tabaco), radiación.

*Tratamiento*: inhibidores de bomba de protones, Omeprazol, amoxicilina, metronidazol, evitar alcohol y alimentos irritantes.

**16. Úlcera péptica**: lesión de la mucosa gástrica que se perpetúa como consecuencia de la actividad ácido-péptica. La más frecuente es la úlcera duodenal (Fig. 45.20).



Fig. 45.20 Úlcera péptica (ADAM).

*Etiología*: helicobacter pylori, hiperclorhidria, estrés, gastrinoma, mastocitosis.

*Clínica*: dolor epigástrico irradiado a hipocondrio derecho o espalda.

*Complicaciones*: hemorragia, perforación, obstrucción pilórica.

*Tratamiento*: corregir alimentación (grasas, tabaco, alcohol), *H. pylori*: Amoxicilina, claritomicina; antagonistas de receptores H2, cirugía.

**17. Cáncer de estómago**: adenocarcinoma gástrico (90%). (Fig. 45.22).

- Lesión precancerosa: displasia.
- Punto crítico: herencia, sistema inmune, edad, dieta, lesión persistente.
- Cáncer gástrico precoz → cáncer gástrico avanzado.

En términos anatómo-patológicos existen dos formas microscópicas:

- **Forma intestinal**: las células adoptan formas de las glándulas gástricas y con estrecha asociación con factores de riesgos ambientales y dietéticos.

**Forma difusa**: más indiferenciada, con debut a edades más tempranas y asociado a peor pronóstico.

Tipos: (Fig. 45.22):

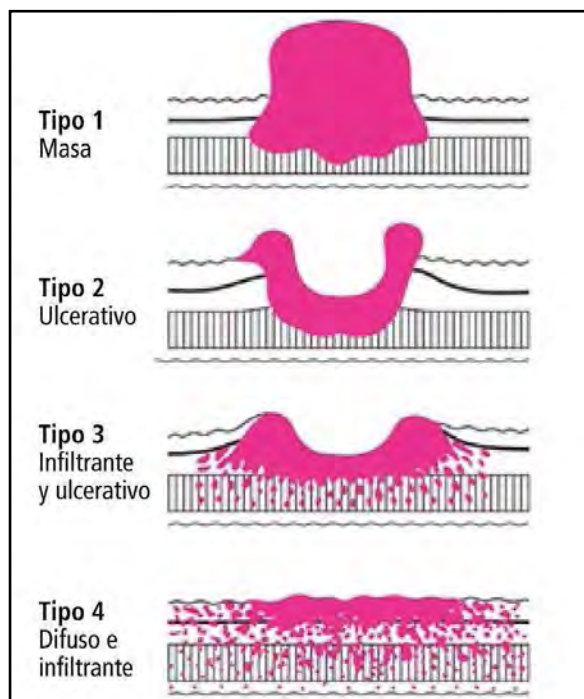


Fig. 45.21 Tipos de cáncer gástrico (elsevier).

*Clinica:* pérdida de peso, dolor abdominal, anorexia, náuseas, vómitos, masa epigástrica palpable, hemorragia digestiva.

*Tratamiento:* resección endoscópica, gastrectomía, linfedectomía, quimioterapia.

C. Enfermedades del intestino:

**18. Colitis ulcerosa:** enfermedad ulceroinflamatoria que afecta a la mucosa del colon. Su principal síntoma es la rectorragia.

Tipos: (Fig. 45.22).

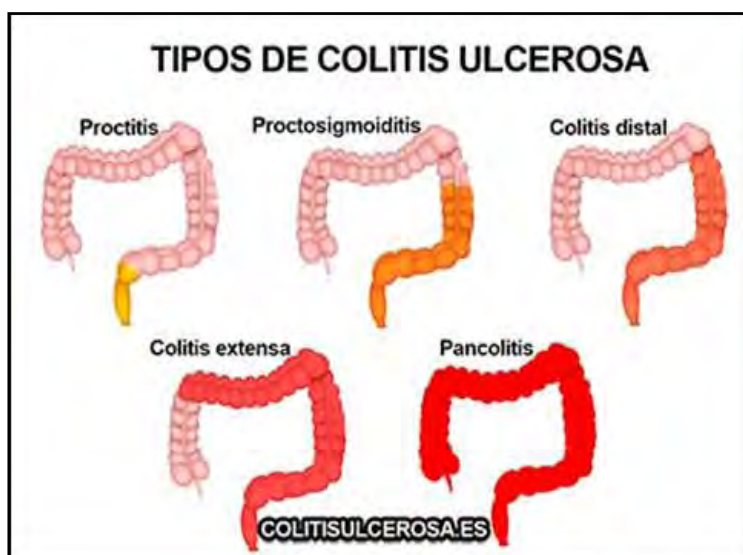


Fig. 45.22 Tipos de colitis ulcerosa (colitisulcerosa.es).

*Etiología:* desconocida. Parece tener predisposición genética asociada a cambios ambientales: dieta, cirugía, estrés, alteración de la flora intestinal. Sólo afecta el colon.

*Clínica:* episodios de diarrea mucosanguinolenta, dolor abdominal difuso, pérdida de peso, aumento de deposiciones (Fig. 45.23).

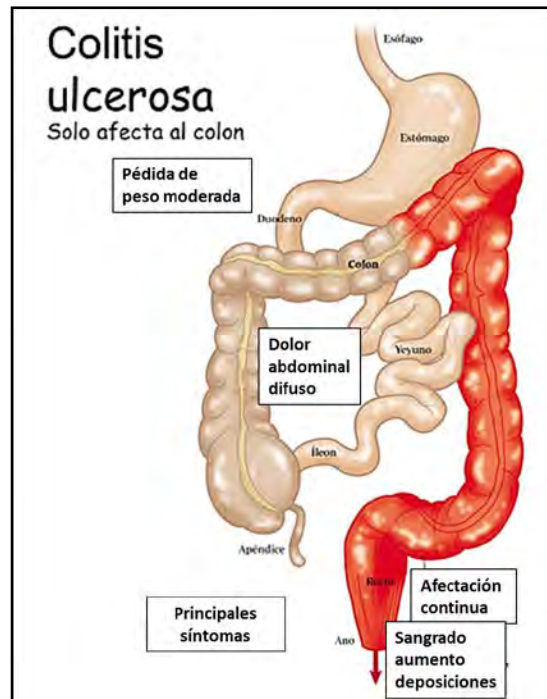


Fig. 45.23 Clínica de la colitis ulcerosa (AVIDEPO).

*Tratamiento:* antiinflamatorios (sulfasalazina, mesalazina), corticoides, antibióticos.

**19. Enfermedad de Crohn:** afección transmural y segmentaria del tubo digestivo (boca → ano). Es más frecuente en el íleon.

*Etiología:* susceptibilidad genética, desregulación inmunológica, factores ambientales (infección, dieta, tabaco).

*Clínica:* pérdida de peso, fiebre, dolor abdominal (hipocondrio derecho), fístulas, colitis (Fig. 45.24 a 45.27).

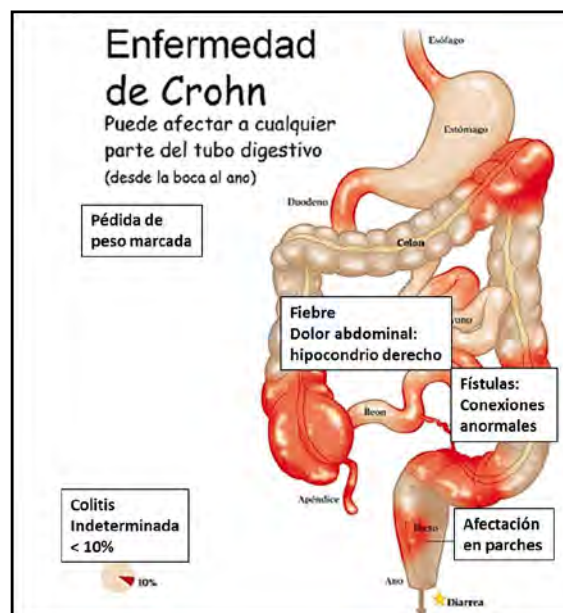


Fig. 45.24 Clínica de la enfermedad de Crohn (AVIDEPO).

	<b>Enfermedad ileocecal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Fiebre</li> </ul>
	<b>Colon</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sangrado</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Pérdida de peso y fiebre son bajas</li> </ul>
	<b>Gastroduodenal</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dispepsia</li> <li>• Saciedad temprana</li> </ul>

Fig. 45.25 Clínica de la enfermedad de Crohn (slideshare).

	<b>INFLAMATORIA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dolor</li> <li>• Hipersensibilidad</li> <li>• Diarrea</li> <li>• Masa en cuadrante inferior derecho</li> </ul>
	<b>OBSTRUCCIÓN</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cólicos</li> <li>• Distensión</li> <li>• Vómitos</li> <li>• Obstrucción</li> </ul>
	<b>FISTULIZACIÓN</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Entero-cutánea</li> <li>• Entero-antérica</li> <li>• Rectovaginal</li> <li>• Entero-vesical</li> </ul>

Fig. 45.26 Clínica de la enfermedad de Crohn (slideshare).






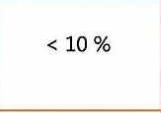
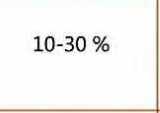




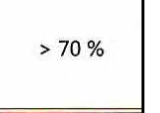




Índice de actividad SES-CD				
SES-CD	0	1	2	3
Presencia y tamaño de las úlceras		1-5-mm 	5-20-mm 	> 20-mm 
Extensión de la superficie ulcerada		< 10 % 	10-30 % 	> 30 % 
Extensión de la superficie afectada		< 50 % 	50-70 % 	> 70 % 
Presencia y tipo de estenosis		Única franqueable 	Múltiples franqueables 	Infranqueable 
5 segmentos	Recto Colon izquierdo Colon trasverso Colon derecho Íleon	SES-CD	≤ Inactivo 3-6 Actividad leve 7-15 Actividad moderada ≥ 16 Actividad grave	

Fig. 45.27 Índice de actividad de las úlceras en la enfermedad de Crohn (endoinflamatoria).

Tratamiento:

- Antiinflamatorios no específicos: sulfasalazina, aminosalicilatos.
- Antibióticos (metronidazol).
- Corticoides.
- Inmunosupresores.
- Infkimab.
- Actual: terapia con células madre.

**20. Enfermedad celíaca (EC):** proceso sistémico de naturaleza autoinmune que es producido por intolerancia al gluten, en personas con predisposición genética (g. 45.28- 45.29).

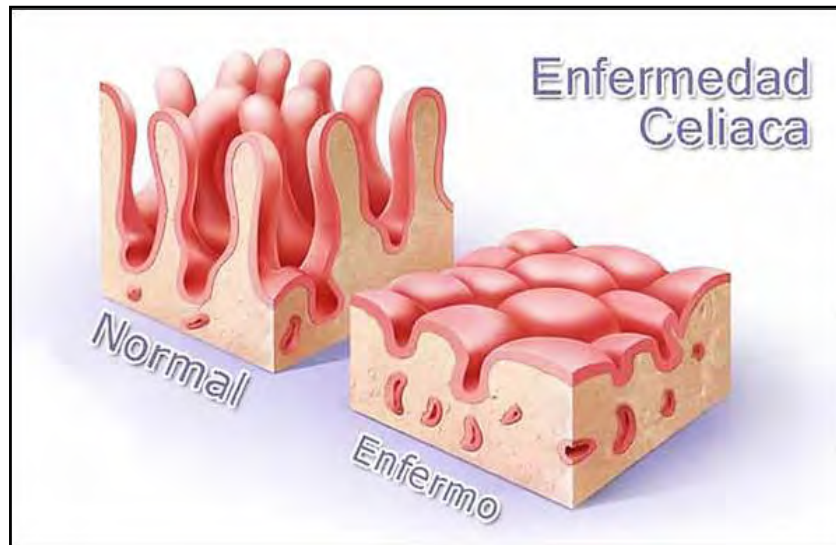


Fig. 45.28 Vellosidades aplanadas en la enfermedad celíaca (Asoc. celíacos).

## GLUTEN

GLIADINA

GLUTENINA

GLUTEN (gliadina + glutenina)

EL GLUTEN ES UN CONJUNTO DE PROTEÍNAS CONTENIDAS EN LA HARINA DE LOS CEREALES COMO TRIGO, CEBADA, CENTENO, KAMUT, ESPELTA.

EL TRIGO ESTÁ COMPUESTO POR GLIADINAS Y GLUTENINA.

LA GLIADINA ES SOLUBLE EN ALCOHOL Y CONTIENE BUENA PARTE DE PRODUCTOS QUE RESULTAN TÓXICOS

Fig. 45.29 EC: gluten (slideshare).

Tipos:

- *EC clásica:* patrón de malabsorción con diarrea crónica, esteatorrea, pérdida de peso, retraso del crecimiento, distensión abdominal.
- *EC no clásica:* pacientes con síntomas digestivos (dispepsia), manifestaciones extraintestinales.

*Fisiopatología:*

- Inmunidad adquirida: la gliadina atraviesa el epitelio intestinal y sufre deamidación por transglutaminasa 2.

- Las células dendríticas presentan la gliadina deamidada a los LCD4.

- Se liberan citoquinas que lesionan el intestino.

- Dan señal para que los plasmocitos sintetizen anticuerpos.

*Clínica:* dispepsia, colon irritable, dolor abdominal recurrente, pérdida de peso, dolor óseo/articular, abortos, astenia, depresión.

*Signos:* malnutrición, edemas, neuropatía, anemia ferropénica, osteopenia, deficiencia de ácido fólico/B12, hipertransaminasemia.

*Tratamiento:* dieta sin gluten de por vida.

Mejoría clínica: a las dos semanas.

Las vellosidades se recuperan a los dos años.

**21. Síndrome del intestino irritable:** conjunto de trastornos funcionales del intestino que se caracterizan por la presencia de episodios recurrentes de dolor abdominal, hinchazón abdominal y alteraciones en la frecuencia y/o en la consistencia de las deposiciones.

*Etiología:* multifactorial: genética, alteraciones en la motilidad, hipersensibilidad visceral, dieta, psicossocial, flora intestinal.

*Clínica:*

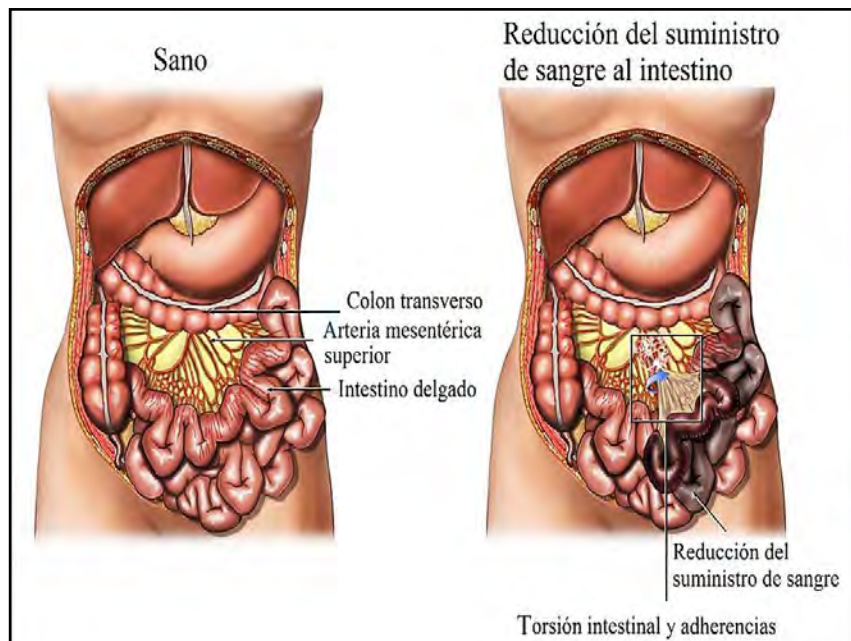
- Dolor que mejora con la evacuación.

- Distensión abdominal.

- Aumento de la frecuencia de las deposiciones.

*Tratamiento:* antiespasmódicos, antibióticos, dieta.

**22. Infarto intestinal:** se produce cuando un segmento del intestino queda privado de su provisión de sangre. Se debe a arterioesclerosis, trombos, émbolos que proceden de otra parte del cuerpo y que se aloja en una arteria intestinal. Por lo general se debe a la trombosis o isquemia de la arteria mesentérica superior (**Fig. 45.30**).



**Fig. 45.30 Infarto intestinal** (slideshare).

*Clínica:* cuadro de dolor abdominal difuso.

*Tratamiento:* estabilizar la hemodinamia, corregir alteraciones electrolíticas, antibióticos, sonda nasogástrica, laparatomía: embolectomía y resección del intestino infartado.

**23. Hernia intestinal:** protusión del contenido intraperitoneal a través de un orificio congénito o adquirido en la pared abdominal. Dependiendo de su localización puede ser hernia umbilical, inguinal o crural (fig. 45.31).

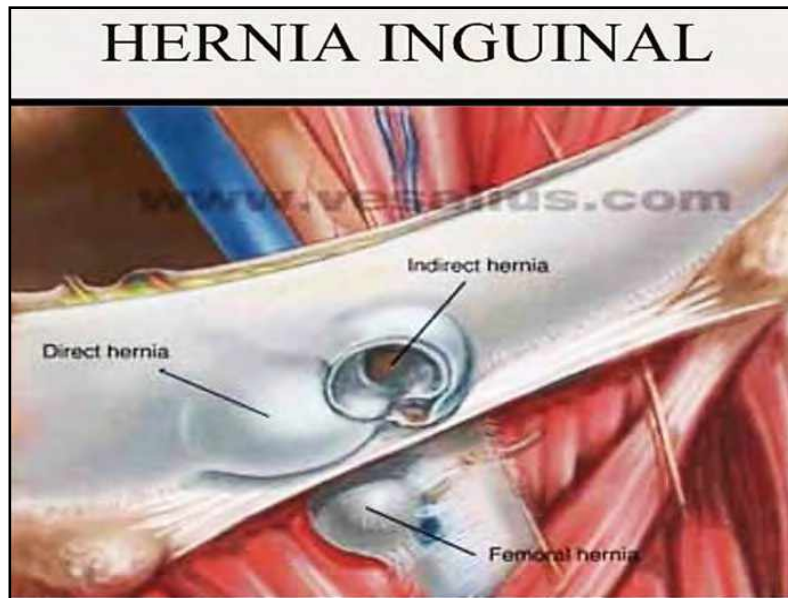


Fig. 45.31 Hernia inguinal (slideshare).

*Partes:* orificio, saco herniario. *Tipos:* irreductible, estrangulada, incoercible, deslizada.

*Clasificación:* inguinal, femoral, obturatriz, lumbar, de Spiegel, umbilical, epigástrica, hipogástrica, intercostal abdominal.

*Hernia inguinal:* la más común. La región inguinal se extiende por debajo de las espinas ilíacas. El canal inguinal contiene el cordón espermático en varones y el ligamento redondo en mujeres.

*Hernia inguinal indirecta:* atraviesa el anillo inguinal interno, recorre el canal y emerge a través del anillo externo.

*Hernia inguinal directa:* se ubica por encima del ligamento inguinal. En general es adquirida.

*Cordón espermático:* músculo cremáster, arteria espermática, plexo venoso pampiniforme, conducto deferente con su arteria, rama genital del nervio abdominogenital y nervio genitocrural.

*Clínica:* abultamiento en ingle o escroto, dolor a la presión, dolor abdominal agudo y vómitos: hernia estrangulada

*Tratamiento:* quirúrgico.

**24. Apendicitis:** inflamación del apéndice cecal, primera parte del colon ascendiente. *Clínica:* presenta dolor abdominal, fiebre, náuseas, vómitos.

Representa el 60% de los casos de abdomen agudo quirúrgico.

Ubicación del apéndice:

- Retrocecal (más frecuente).
- Pélvico.
- Subcecal.
- Preileal.
- Pericólico.

Secuencia de la apendicitis: obstrucción → inflamación → perforación.

*Fases de la apendicitis:* catarral, supurativa, gangrenosa (fig. 45.32).

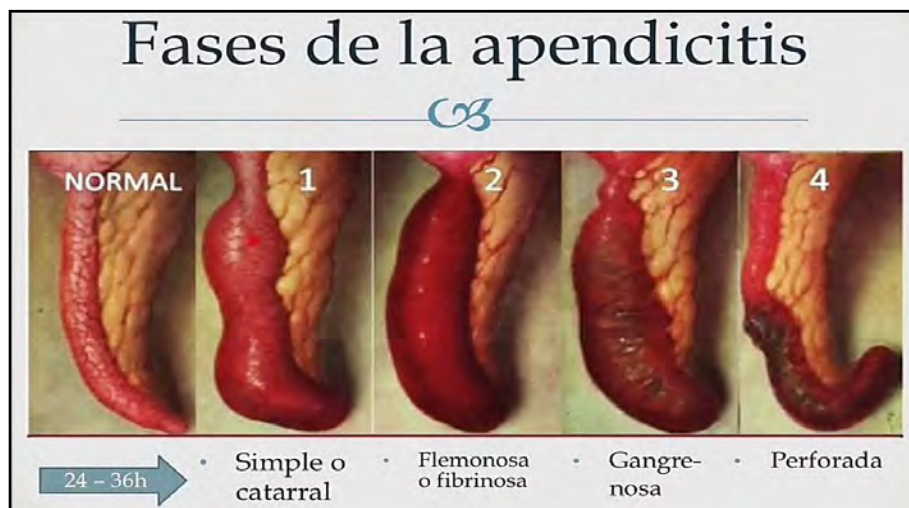


Fig. 45.32 Fases de la apendicitis (you tube).

*Complicaciones:* perforación, peritonitis, fñmón apendicular, piletrombofbitis supruativa, obstrucción intestinal.

*Tratamiento:* quirúrgico, antibióticos.

**25. Pólipos del colon:** proyección anómala de la mucosa del intestino grueso (g. 45.33).



Fig. 45.33 Pólipos colónicos (slideshare).

*Epiteliales:* hiperplásico, inflamatorio, hamartomatoso, metaplásico, neoplásico.

*No epiteliales:* lipoma, leiomioma, hemangioma, neurofitoma.

*Clínica:* por lo general son asintomáticos, diarrea, sangre oculta en heces.

*Tratamiento:* cirugía endoscópica.

**26. Cáncer colorrectal (CCR):**

Neoplasias de la porción terminal del colon y del recto.

(g. 45.34).

*Factores de riesgo:* edad, sexo, nivel socioeconómico.



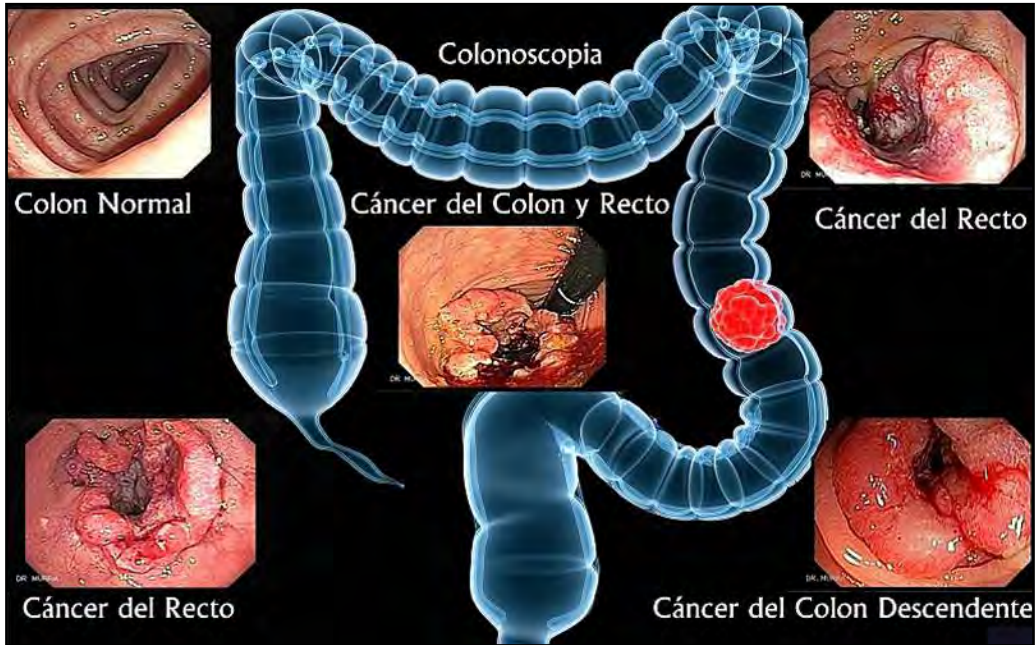


Fig. 45.34 Cáncer colorrectal (CCR) (slideshare).

*Factores genéticos (Fig. 45.35):* mutaciones heredadas y mutaciones genéticas (progresión de pólipo displásico a CCR invasivo).

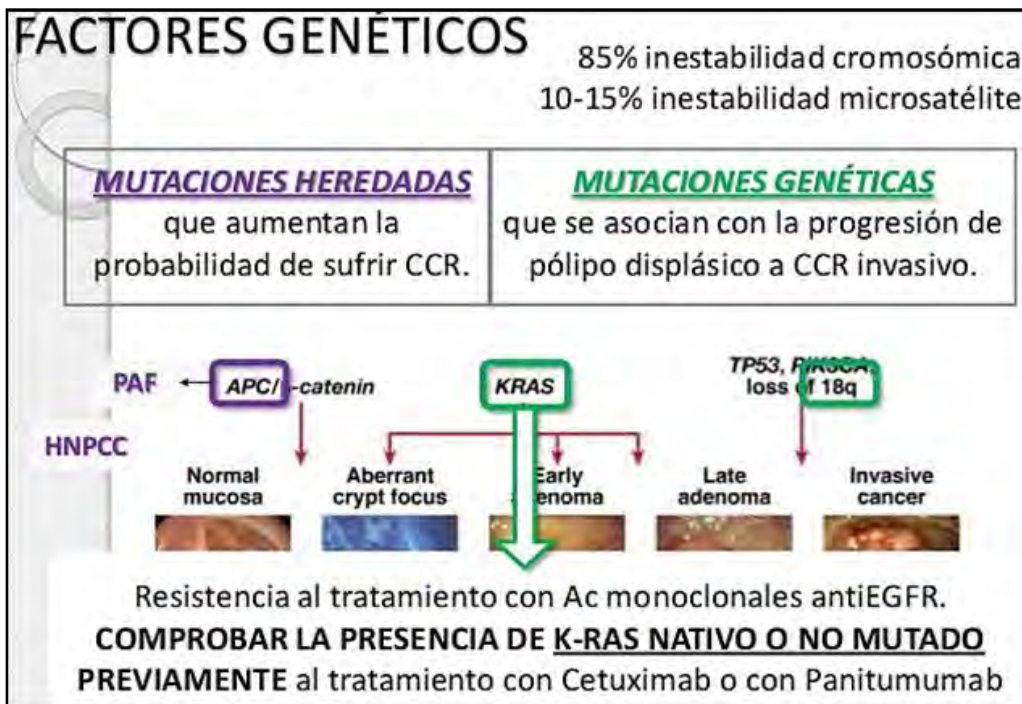


Fig. 45.35 Factores genéticos en CCR (slideshare).

*Factores ambientales:* dieta, enfermedades inflamatorias intestinales.

En la **Figura 45.36** se observa el desarrollo del CCR.

- Pólipo adenomatoso (premaligno) (adenoma con displasia): aparecen criptas aberrantes.
- Adenocarcinoma invasivo (90-95%).

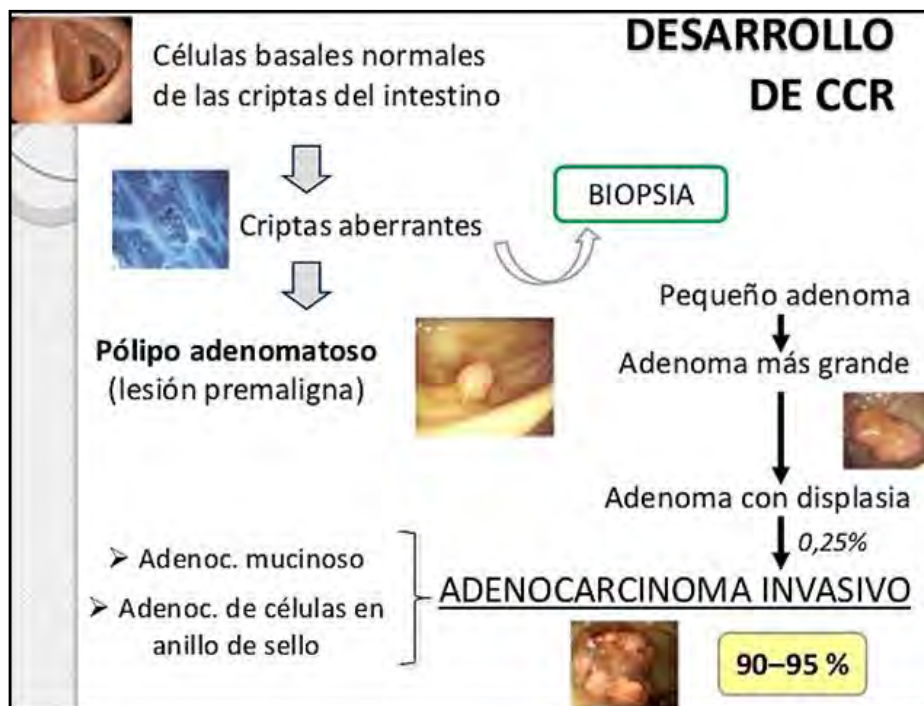


Fig. 45.36 Desarrollo del CCR (slideshare).

*Clínica:* dolor abdominal, cambios del hábito intestinal, melenas, astenia, anemia, pérdida de peso, tenesmo rectal

*Tratamiento:* cirugía, quimioterapia.

**27. Hemorroides:** cojinetes rodeados de mucosa que contienen vénulas varicosas localizadas en la región anal. Causas: esfuerzo excesivo, elevación de la presión abdominal, heces duras. Cursan con ingurgitación venosa, prolapso, hemorragia o trombosis.

*Hemorroides externas:* se forman a partir del plexo hemorroidal inferior. Están en un punto distal respecto a la línea dentada.

*Hemorroides internas:* originadas en el plexo superior. Se hallan cerca de la línea dentada. Pueden prolapsarse o dar hemorragia (Fig. 45.37).



Fig. 45.37 Hemorroides externas e internas (slideshare).

*Clínica:* rectorragia, prolapso, prurito, dolor, anemia.

*Tratamiento médico:* evitar sedentarismo, dieta rica en fibras y líquidos, baños de asiento, anestésicos, evitar esfuerzos.

*Tratamiento quirúrgico.*

**28. Fístula anal:** pasaje que se abre desde el canal anal hasta la superficie de la piel. Presenta orificio interno y externo (Fig. 45.38).



Fig. 45.38 Fístula anal (slideshare).

*Clasificación:* interesfiterian, transesfiteriana, supraesfiteriana, extraesfiteriana.

*Etiología:* antecedentes de absceso anorrectal. Puede asociarse a traumas, enfermedad de Crohn, neoplasias, infecciones, radiación.

*Clínica:* supuraciones.

*Tratamiento:* erradicar la infección sin sacrificar la continencia: fistulectomía y fistulotomía.

D. Enfermedades del hígado:

**29. Hepatitis:** inflamación del tejido hepático. La hepatitis es causada generalmente por infecciones virales. Puede ser autoinmune, alcohólica. *Hepatitis:* aguda, fulminante, subclínica, crónica.

*Fases de la hepatitis aguda (Fig. 45.39):*

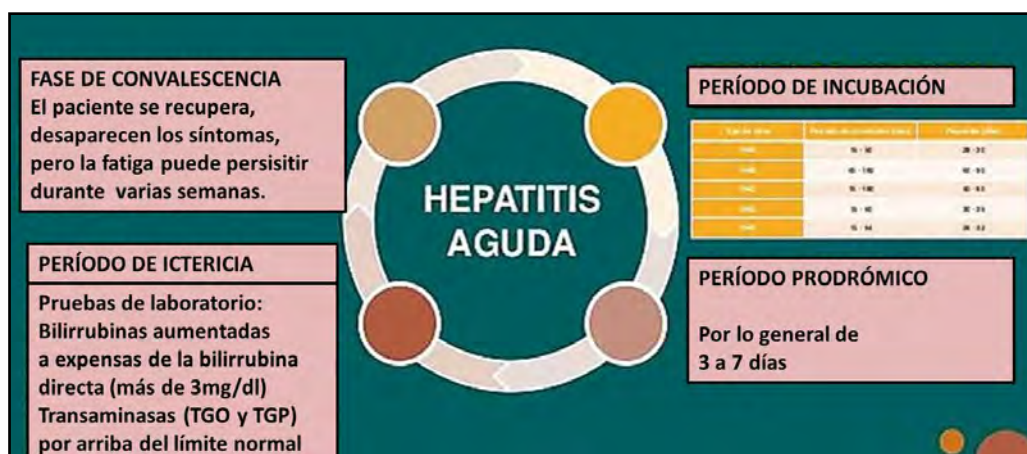


Fig. 45.39 Fases de la hepatitis aguda (slideshare).

*Clasificación de hepatitis:* A, B, C, D, E:

A: virus: VHA (ARN) (picornaridae), ingesta de agua y alimentos contaminados.

B: virus: VHB (ADN) (hepadnaviridae), semen, saliva, sudor, lágrimas, leche materna, derrames.

C: virus: VHC (ARN) (flaviviridae), vía parenteral.

D: virus: VDH (ARN) (deltaviridae), con presencia de VHB, sangre, líquidos orgánicos.

E: virus: VHE (ARN) (calciviridae), vía enteral, agua contaminada.

**Diagnóstico (Fig. 45.40):**



**Fig. 45.40 Diagnóstico de hepatitis (slideshare).**

*Clínica:*

*Hepatitis A:* incubación: 14-21 días, síntomas inespecíficos, malestar general súbito, náuseas, dolor abdominal, orina oscura. Puede evolucionar a hepatitis colestásica o hepatitis fulminante.

*Hepatitis B:* 90 % con recuperación completa. Síntomas similares a hepatitis A y C. Se hacen crónicas un 2-10%. presenta 3 fases: preictérica, icterica y convalescencia.

*Hepatitis C:* 95% de los pacientes presentan infección subclínica y 5% infección aguda con ictericia. Cursa con aminotransferasas que se elevan y normalizan de modo alternativo.

*Hepatitis D:* manifestaciones similares a otras hepatitis. Un 70-80% presentan cirrosis.

*Hepatitis E:* náuseas, vómitos, coluria, dolor abdominal, prurito, dolor articular, diarrea, fiebre, hepatomegalia.

*Hepatitis G:* curso benigno, mínimo daño hepatocítico, corta duración, transaminasas ligeramente elevadas.

*Tratamiento:*

A: sintomático, vacunación; B: recuperación espontánea, interferón, vacunación; C: no hay tratamiento específico, interferón; D: no hay tratamiento específico, se da interferón; E: sintomático.

**30. Cirrosis hepática:** enfermedad crónica con necrosis hepatocítica y reemplazo por tejido fibroso. Hay zonas de regeneración en nódulos rodeados de fibrosis.

*Clasificación:*

*Morfológica:* macronodular (> 3 mm), micronodular (< 3 mm), mixta (Fig. 45.41).

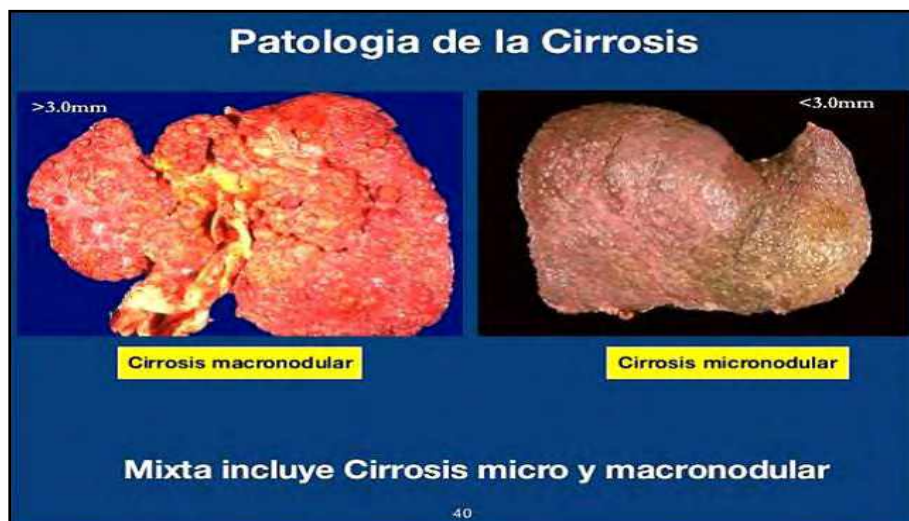


Fig. 45.41 Cirrosis macro y micronodular (slideshare).

*Etiología:*

- Alcoholismo (50-60%).
- Hepatitis viral (15-20%).
- Congestión venosa (Síndrome de Budd-Chiari).
- Colestasis prolongada (5-10%).
- Alteraciones metabólicas (hemocromatosis, enf. de Wilson) (5%).
- Hepatitis autoinmune.
- Drogas, agentes tóxicos.
- Criptogénica (10-15%).

*Clínica:*

*Compensada:* hígado duro, ginecomastia, eritema palmar, arañas vasculares.

*Descompensada:* ascitis, hipertensión portal, encefalopatía, infecciones bacterianas.

*Tratamiento:* astenia: S-adenosilmetionina, dispepsia: procinéticos, calambres: quinidina, fíbre: nor -  
 flxacin, interferón, vacuna anti-hepatitis B, dieta saludable, eliminar alcohol.

**31. Cáncer de hígado:** el cáncer primario del hígado es común con antecedentes de hepatitis crónica B. Los cánceres metastásicos son frecuentes. *Tipos:* hepatocelular (80-90%) (Fig. 45.42), angiosarcoma, colangiosarcoma, hepatoblastoma.

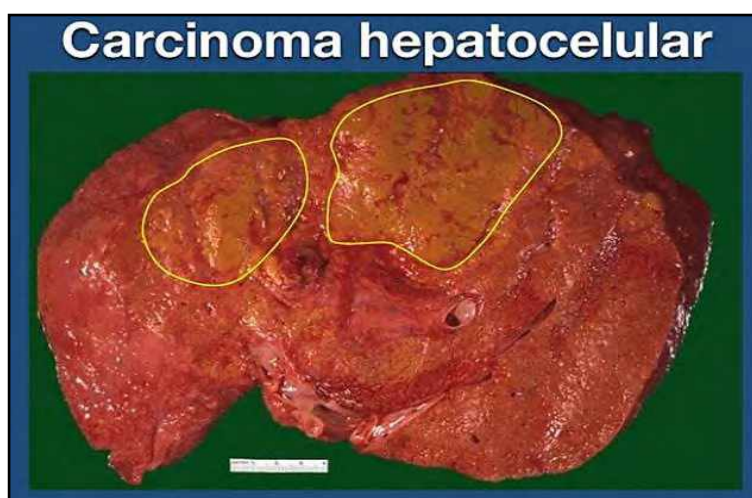


Fig. 45.42 Carcinoma hepatocelular (slideshare).

Los tumores metastásicos son más frecuentes que los primarios.

Factores de riesgo (Fig. 45.43):



Fig. 45.43 Factores de riesgo en carcinomas hepáticos primarios (slideshare).

*Clínica:* hepatomegalia, esplenomegalia, soplo hepático, dolor abdominal, pérdida de peso, debilidad, anorexia, ictericia, caquexia, fiebre, hepatopatía crónica.

*Tratamiento:*

- *Curativo:* Trasplante hepático, resección del tumor, ablación por radiofrecuencia.
- *Paliativo:* quimioembolización transarterial, sorafenib, radioembolización Yttrio90.
- *Sintomático:* bevacizumab (inhibidor de VEGF), sunitib (inhibidor de la multitrosina quinasa), erlotinib, gefitinib (bloqueadores del factor de crecimiento epidérmico).

32. **Litiasis biliar:** formación de pequeños cálculos en la vesícula biliar o los conductos biliares. Puede provocar complicaciones como colecistitis y pancreatitis (Fig. 45.44).

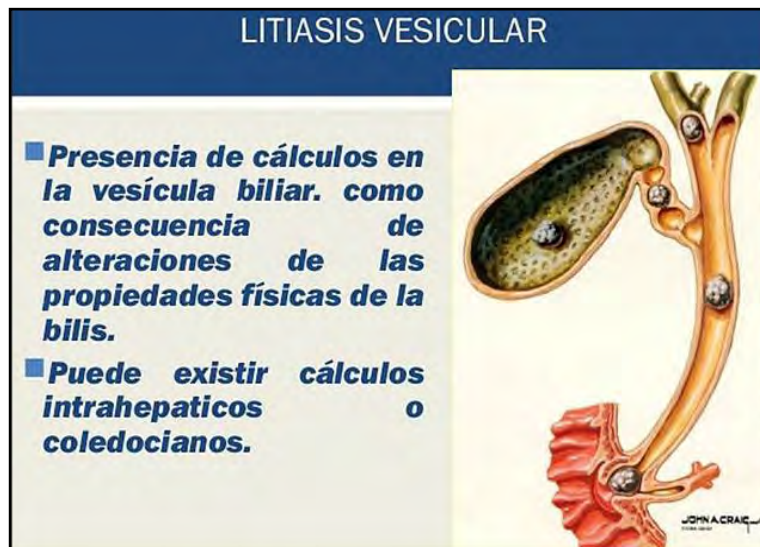


Fig. 45.44 Litiasis biliar (slideshare).

*Tipos de cálculos:*

- Colesterol (20%).
- Pigmentarios (5%).
- Mixtos (75%).

*Etiología:*

- *Cálculos de colesterol:* composición alterada de la bilis, nucleación de cristales de colesterol, dismotilidad vesicular.

- *Cálculos pigmentarios negros:* pigmento de bilirrubina polimerizado con carbonato y fosfato cálcico.

- *Cálculos pigmentarios marrones:* bilirrubinato cálcico, palmitato cálcico, estearato y colesterol

*Tratamiento:* colecistectomía.

**33. Colecistitis:** inflamación de la vesícula biliar, generalmente causada por un cálculo que se aloja en el conducto biliar.

*Tipos:* Aguda (alitiásica: 5% y litiásica: 95%) y crónica.

*Clinica:* dolor irradiado al hombro, fiebre, anorexia, náuseas y vómitos, hipersensibilidad en hipocondrio derecho, ictericia, acolia, coluria.

*Tratamiento:* antibióticos, analgésicos, control de la dieta, colecistectomía.

E. Enfermedades del páncreas:

**34. Pancreatitis:** inflamación del páncreas que se desencadena por la activación inapropiada de las enzimas pancreáticas. Se produce lesión tisular (Fig. 45.45).

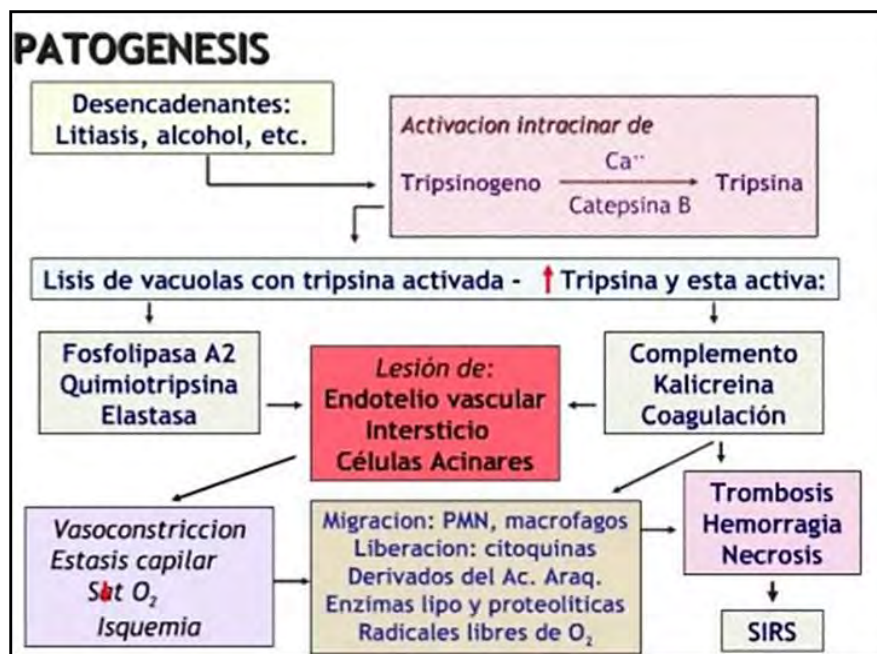


Fig. 45.45 Pancreatitis (slideshare).

*Etiología*

Litiasis biliar y consumo de alcohol (80%).

- *Tóxicos:* alcohol, fármacos, hipertrigliceridemia.

- *Mecánicas:* litiasis, obstrucción de la papila o conducto pancreático, disfunción del esfínter de Oddi, traumas.

- *Otras:* isquemia, infección, autoinmune, fístula quística.

*Clinica:* dolor epigástrico que irradia a la espalda, náuseas, vómitos, fiebre, taquicardia, hipotensión.

*Tratamiento:* no hay tratamiento específico capaz de detener el proceso de autólisis.

Prevenir hipoxia, fluidoterapia, analgésicos, control metabólico, sonda nasogástrica.

**35. Cáncer de páncreas:** es una de las formas de cáncer menos favorable, porque su tasa de supervivencia es de menos del 1%.

Tipos: adenocarcinoma ductal (90%) (Fig. 45.46).

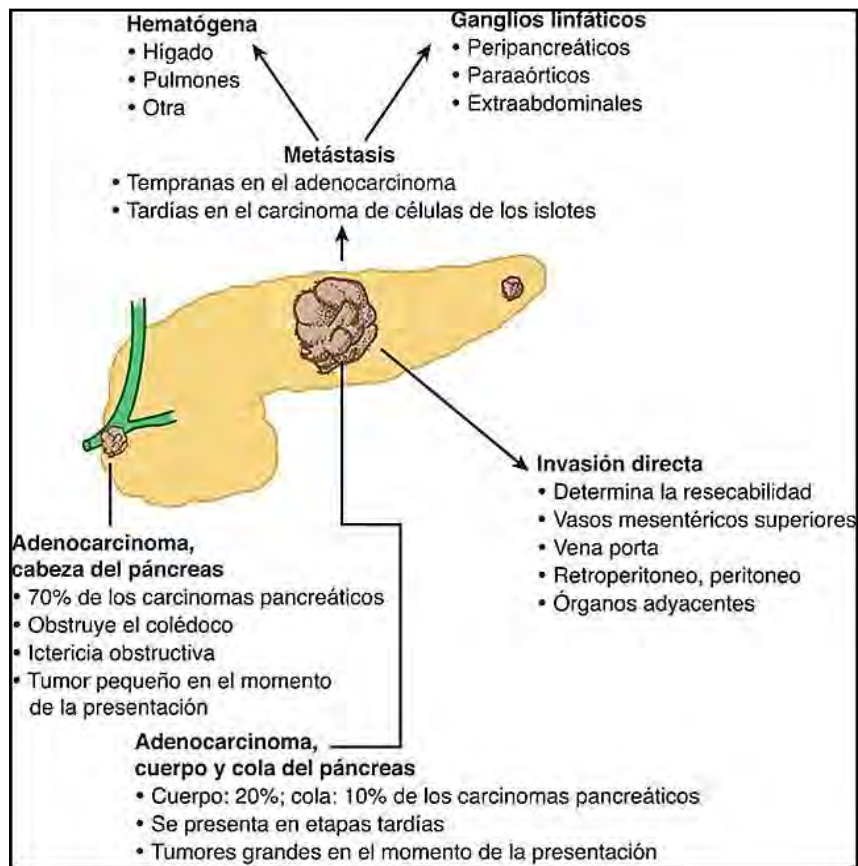


Fig. 45.46 Cáncer de páncreas (slideshare).

*Clínica:* dolor (constante, localizado, nocturno), ictericia, pérdida de peso, esteatorrea.

*Tratamiento:*

- Cirugía.
- Quimioterapia.
- Radioterapia.

## Referencias

- Astin M et al. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care. Br J Gen Pract 61:e231-43, 2011.
- Balaguer F et al. Clínicas de Alto Riesgo: un nuevo concepto de prevención del cáncer colorectal. Med Clin (Barc) 131:382-6, 2008.
- Balaguer F et al. Identification of MYH mutation carriers in colorectal cancer: a multicenter, case-control, population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol 5:379-87, 2007.
- Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. Gastroenterology 138:2073-2087 e3, 2010.
- Bonovas S et al. Statins and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 18 studies involving more than 1.5 million patients. J Clin Oncol 25:3462-8, 2007.



- Bruneau J et al. Rising prevalence of prescription opioid injection and its association with hepatitis C incidence among streetdrug users. *Addiction* 107(7):1318-1327, 2012.
- Castells A, Castellvi-Bel S, Balaguer F. Concepts in familial colorectal cancer: where do we stand and what is the future? *Gastroenterology* 137:404-9, 2009.
- Chubak J et al. Aspirin for the prevention of cancer incidence and mortality: systematic evidence reviews for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 164:814-25, 2016.
- Chubak J, Kamineni A, Buist DSM, et al. Aspirin Use for the Prevention of Colorectal Cancer: An Updated Systematic Evidence Review for the U . S . Preventive Services Task Force. *Evid Synth.* 2015:i-116.
- Cutsem EV et al. Gastric cancer. *The Lancet* 388: NO2654-64, 2016.
- Del Giudice ME et al. Guideline for referral of patients with suspected colorectal cancer by family physicians and other primary care providers. *Can Fam Physician* 60:717-23, e383-90, 2014.
- Dulai PS et al. Chemoprevention of colorectal cancer in individuals with previous colorectal neoplasia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 355:i6188, 2016.
- García García V G-MM, Bascones Martínez A. Bases moleculares del cáncer oral. Revisión bibliográfica. *Av.Odontoestomatol* 21-6:287- 295, 2005.
- Jasperson KW et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 138:2044-58, 2010.
- Jellema P et al. Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 340:c1269, 2010.
- Jung YS et al. Metformin use and the risk of colorectal adenoma: a systematic review and meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 32:957-65, 2017.
- Katsoula A et al. Diagnostic Accuracy of Fecal Immunochemical Test in Patients at Increased Risk for Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *JAMA Intern Med* 177:1110-8, 2017.
- Labianca R et al. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 Suppl 5:v70-7, 2010.
- Lamarca Lete A et al. Cáncer de estómago. *Centro Nacional De Biotecnología* NO 1512-8, 2013.
- Lee JK et al. Accuracy of fecal immunochemical tests for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 160:171, 2014.
- Levin B et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps. *Gastroenterology* 134:1570-95, 2008.
- Mamon H Enzinger PC. Adjuvant and neoadjuvant treatment of gastric cancer. *UpToDate*, 2018.
- Moss SF. The Clinical Evidence Linking Helicobacter pylori to Gastric Cancer. *Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology* 3:183-91, 2017.
- Myers JN et al. Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 122(1):44-51, 2000.
- Obermannová R Lordick F. Management of Metastatic Gastric Cancer. *Clinics of North America* (31):469-83, 2017.
- Ogino S, Goel A. Molecular classification and correlates in colorectal cancer. *J Mol Diagn* 10:13-27, 2008.
- Painsil E et al. Survival of hepatitis C virus in syringes: implication for transmission among injection drug users. *J Infect Dis* 202(7):984-990, 2010.
- Rodu B, Jansson C. Smokeless tobacco and oral cancer: a review of the risks and determinants. *Crit Rev Oral Biol Med* 15(5):252-63, 2004.
- Westwood M et al. Faecal immunochemical tests to triage patients with lower abdominal symptoms for suspected colorectal cancer referrals in primary care: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess* 21:1-234, 2017.
- Williams TGS et al. Risk prediction models for colorectal cancer in people with symptoms: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 16:63, 2016.

## GENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS

La **Genética Humana**, gracias al descubrimiento de nuevos genes y a la introducción de técnicas de genética molecular, ha abierto promisorias perspectivas en el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades digestivas.

El **Proyecto Genoma Humano (PGH)** (2003) ha permitido describir por primera vez las características generales del *genoma* de la especie humana y del *proteoma* o conjunto de proteínas que pueden ser producidas por las células humanas.

El ADN nuclear tiene una estructura de *doble hélice de cadenas complementarias*, con polaridad opuesta y unidas por puentes disulfuro. Las dos hélices pueden separarse por un proceso de *desnaturalización* y pueden volver a asociarse por un proceso de *renaturalización o hibridación*. Estas propiedades permiten la *transmisión de la información*.

El **ADN nuclear** (*doble cadena*) se compacta mediante la formación de **nucleosoma**, **solenoides** y **cilindros eje**, hasta la formación del **cromosoma** (Fig. 46.1). Las regiones del cromosoma que definen proteínas se denominan **genes** y se hallan en *sitios específicos de los cromosomas*.

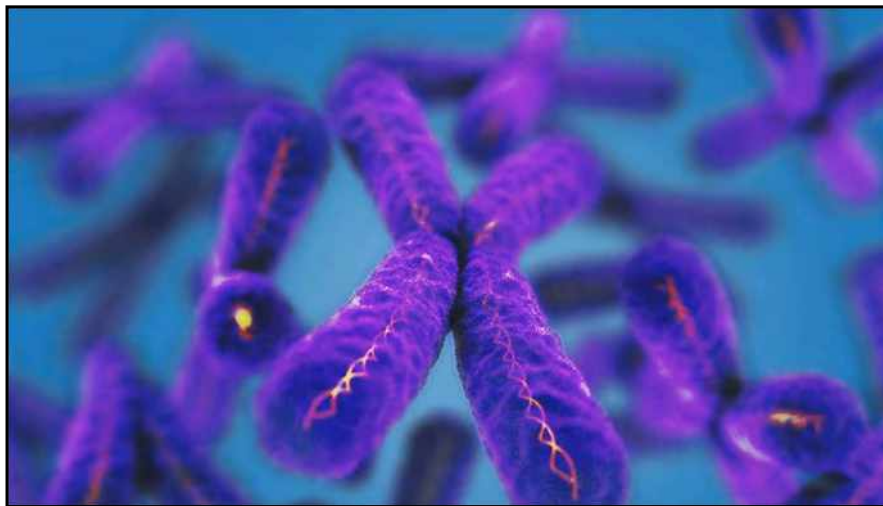


Fig. 46.1 Cromosomas-genes (rtve.es).

Un *nucleosoma* tiene 200 pares de bases. La médula contiene un octámero de histonas globulares (Fig. 46.2).

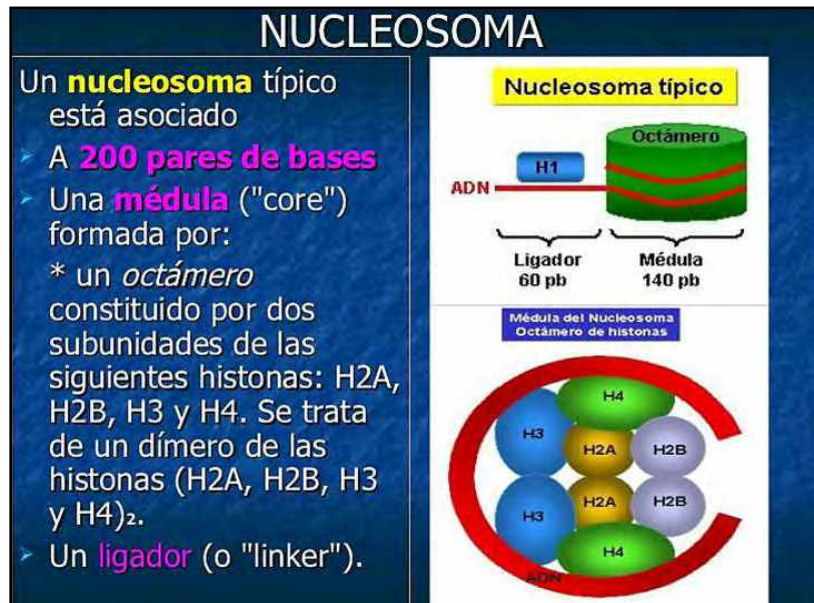


Fig. 46.2 Nucleosoma (slideshare).

En la **figura 46.3** se observan: 1. Célula. 2. Núcleo. 3. Cromosoma. 4. ADN. 5. Gen.



Fig. 46.3 (agroavances).

La información codificada del **ADN** es copiada a un **ARN** en un proceso de **transcripción** y es transportada fuera del núcleo hacia los **ribosomas**, donde *se decodifica* para generar una *secuencia específica de aminoácidos*, en un procedimiento denominado **traducción**. El orden es: célula: **ADN** nuclear (replicación): **cromosomas, genes** → **transcripción**: *ribosomas* (citoplasma): **ARN** (replicación) → **traducción** → **proteína**.

El *genoma nuclear* contiene 99% del **ADN** celular, con 3.000 Megabases (Mb) que se reparten entre 46 *cromosomas* (44 autosomas y 2 cromosomas sexuales: X-Y). El número de *genes* que contiene el genoma nuclear humano se estima en un rango de 30.000 a 150.000. Los *genes* presentan *dos cadenas (doble hélice) de ADN* compuestas por *nucleótidos*: fosfato, desoxirribosa, bases nitrogenadas: adenina (A), guanina (G), citosina (C), timina (T). Los humanos somos idénticos en un 99.8%.

Luego de la *secuencia genómica* hay que pasar al conocimiento de los *productos que sintetizan esos genes*. Se pasa del *genoma* al *proteoma*: análisis de las proteínas expresadas en los diferentes tipos de células.

En agregado, el *genoma mitocondrial* humano está definido en un mínimo porcentaje de *ADN circular* bicatenario que regula ARN y proteínas de la cadena respiratoria.

El **código genético** es la convención por la cual una señal informativa se transforma en otra señal y consiste en *tripletes de bases* de ácido nucleico que contienen la información necesaria para la ubicación de un aminoácido en una molécula de proteína.

El **gen** es una unidad heredable o **genotipo** que puede mutar y ocasionar cambios en los rasgos o **fenotipo**. Se lo ubica en un lugar o *locus* dentro del cromosoma. El **gen** es un segmento de ADN que contiene una *unidad de transcripción* y sus *secuencias reguladoras (promotor)* que pueden ser *traducidas* en una *secuencia polipeptídica*. Cada gen comprende *exones traducibles* e *intrones no traducibles*, una *región anterior* no traducible (SANT), una *región posterior* (SPNT), una *región promotora* cercana e *intensificadores* o *silenciadores* más lejanos. Las *mutaciones* son cambios permanentes de la información contenida en el ADN que se producen por errores en el proceso de replicación, acelerados por radiaciones ionizantes o diversos químicos.

Existen **mapas cromosómicos** que identifican los *genes con mutaciones* y se han creado *programas de expresión génica*. La *predisposición genética* a una enfermedad no predice que vaya a contraer necesariamente dicha enfermedad. Para una explicación equilibrada de las patologías digestivas es necesario considerar los *factores genéticos* y *epigenéticos*.

Las **histonas** octaméricas globulares son proteínas que rodean al ADN y *gobiernan la expresión de los genes*, *pues sus colas proteicas catalizan una gran variedad de adiciones químicas*, como los grupos *metilos* que *determinan si el gen ha de ser silenciado o expresado*. Las histonas globulares con hebras de ADN que las enrollan pueden verse en las **figs. 46.4** y **46.5**.

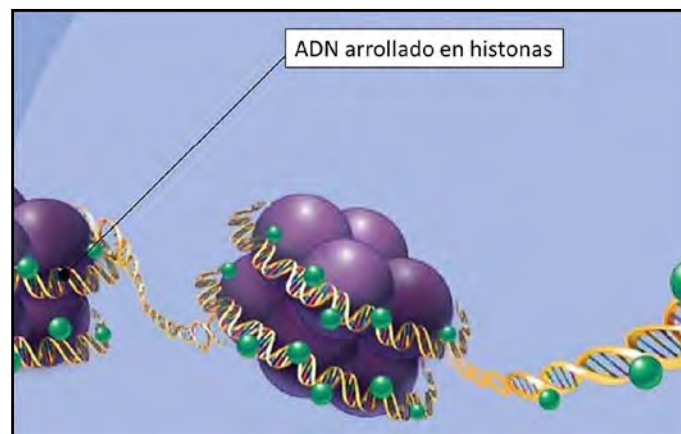


Fig. 46.4 Histonas con ADN arrollado (TDI).

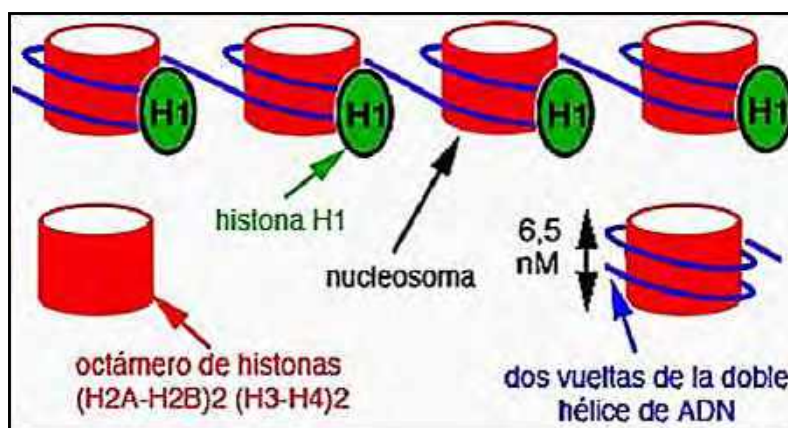


Fig. 46.5 Nucleosomas con octámeros de histonas (Word Press).

## Genética y enfermedades digestivas:

**1. Hemocromatosis Hereditaria (HH):** el organismo absorbe excesivo hierro y lo guarda en tejidos y órganos incluyendo el hígado y páncreas, determinando daño tóxico en dichos órganos. Es una enfermedad autosómica recesiva (Fig. 46.6).

o Enfermedad Genética: Autosómica Recesiva  
o Aumento absorción hierro → sobrecarga  
o Cantidad normal: 2-4 gr  
Cantidad en afectados: 20-40 gr

Padre "Portador" no afectado      Madre "Portadora" no afectada

1 posición de 1      2 posiciones de 2      3 posición de 3

iron 26  
Fe

Multifactorial (monogénica + ambiente)

Fig. 46.6 Hemocromatosis hereditaria (slideshare).

Los estudios del gen **HFE6** que codifica la proteína participante en la regulación de absorción, transporte y almacenamiento de hierro, es uno de los genes más caracterizados y responsables de HH. Presenta las mutaciones **C282Y** (85 a 100%) y **C282Y/H63D** (Fig. 46.7).

**PRIMARIAS TIPO 1 (HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA)**

- o Hemocromatosis hereditaria, genética o primaria)
  - **Mutación C282Y**: Del 85 al 100%
  - **Mutación C282Y/H63D**: Es mucho menos frecuente.

**HFE 6**

Fig. 46.7 Hemocromatosis hereditaria (slideshare).

**2. Enfermedad de Hirschsprung (HSCR):** un desorden del sistema nervioso entérico caracterizado por la ausencia de nervios en el tracto gastrointestinal, inhibiendo el paso de material gástrico, causando una obstrucción intestinal en los afectados.

Es un modelo complejo de una malformación multifactorial, poligénica, autosómica dominante pero de penetración incompleta. Su expresividad es variable según el segmento agangliónico.

Se han visto alteraciones en los cromosomas 2, 10 y 13. El gen **RET** (**cromosoma 10**) es el principal gen de susceptibilidad para HSCR, se han observado mutaciones en 50% de casos familiares y 7%-35% en casos esporádicos. Sin embargo, **RET** no es el único responsable. Se han determinado mutaciones en otros genes relacionados con la enfermedad: **ECE1, EDN3, EDNRB, GDNF, NRG1, NRG3, NRTN, PHOX2B, SEMA3C, SEMA3D, SOX10, ZFH1B** (figs. 46.8 a 46.10).

## Etiología y genética

Etiología desconocida  
Malformación multifactorial, poligénica, autosómica dominante

**Cromosomas Implicados:**

- Cromosoma 2
- Cromosoma 10
- Cromosoma 13

**Asociado a anomalías congénitas:**

- Displasia neuronal congénita
- Sd. de Down
- Cromosoma X frágil
- S. Smith-Lemli-Opitz
- Sd. Goldber-Shprintzen
- Sd. Waardenberg-Shah
- Hipoventilación central congénita
- Neurofibromatosis
- Cardiopatías, sordera, malformaciones renales, malrotación, neuroblastoma

**Genes Implicados**

1. RET	5. EDN3
2. GDNF	6. ECE1
3. NTN	7. SOX10
4. ENDR-B	8. SMADIP1
	9. ZFH1B

Coran, Arnold G., and N. Scott. Adzick. 2012. *Pediatric Surgery*. Elsevier Mosby.

Fig. 46.8 Enfermedad de Hirschsprung (slideshare).

## FACTORES GENÉTICOS

- La primera transmisión genética en un ser humano se publicó en 1992
- Se descubrió que una paciente femenina con aganglionesis total de colon portaba una deleción intersticial nueva del cromosoma 10: 46, XX de 110q11.21-q21.2
- Tres genes y tres localizaciones cromosómicas en el hombre: **el gen RET**, localizado en el Cr 10, **el gen del receptor de endotelina B (EDNRB)**, Cr 13, y **el gen de endotelina 3 (EDN 3)**, Cr 20
- Mutaciones en el receptor de tirosinasa-cinasa-RET → 50% de los casos familiares

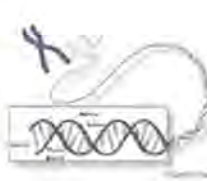


Fig. 46.9 Enfermedad de Hirschsprung (slideshare).

**3. Enfermedad celíaca (EC):** es una enfermedad autoinmune que causa la constante inflamación del intestino delgado asociada a la ingesta de alimentos con gluten (gliadinas y gluteínas presentes en el trigo, el centeno y la cebada). Se caracteriza por una intolerancia a las proteínas del gluten, principalmente gliadinas y gluteínas presentes en el trigo, el centeno y la cebada. En la EC se observa destrucción de la mucosa del intestino delgado superior que produce una deficiente absorción de los nutrientes al nivel del tracto digestivo (fig. 46.10).

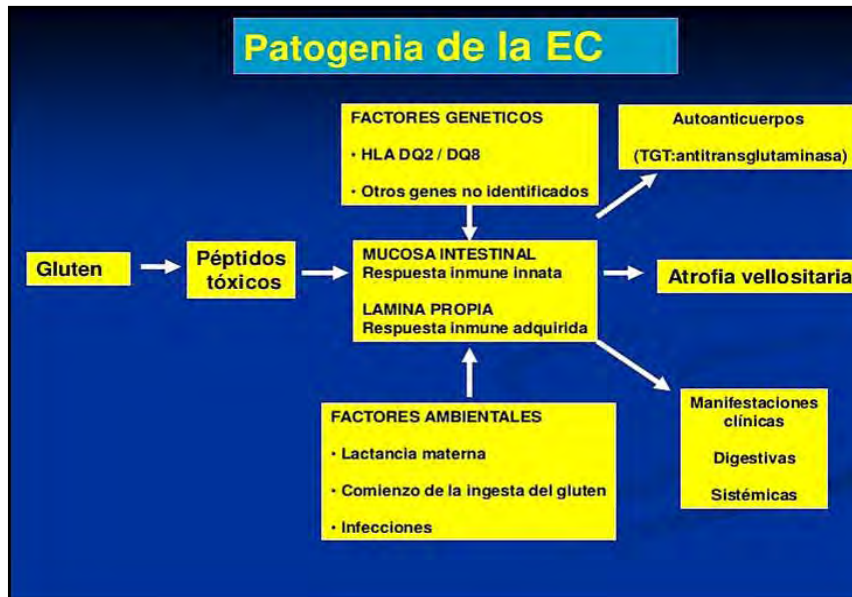


Fig. 46.10 Enfermedad celíaca (slideshare).

El alelo **HLA-DQ2 (A1\*0501/B1\*0201)** está presente en 90-95 % de los pacientes celíacos mientras el 5-10 % restante presenta el alelo **HLA-DQ8 (A1\*0301/B1\*0302)**. En un estudio GWAS de 12.000 pacientes con EC, se observó que la susceptibilidad de EC está relacionada a 43 loci o sitios de genes. A más de los genes HLA, ciertas variantes en los genes **SH2B3, CCR3, IL18RAP, RGS1, IL12A, y TAGAP**, han sido asociadas hasta con el 15% del riesgo de EC. En otro estudio similar, se observó que EC es más perjudicial si existen variantes en **RGS1, MMEL1, PLEK, CCR2, ELMO1 y LMAN1L** (Fig. 46.11-46.12).

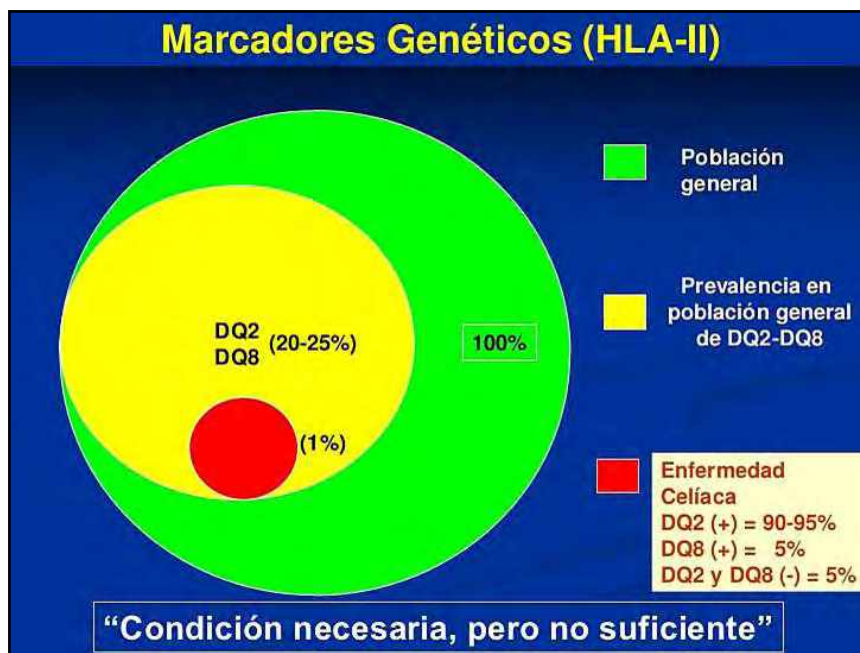


Fig. 46.11 Enfermedad celíaca (slideshare).

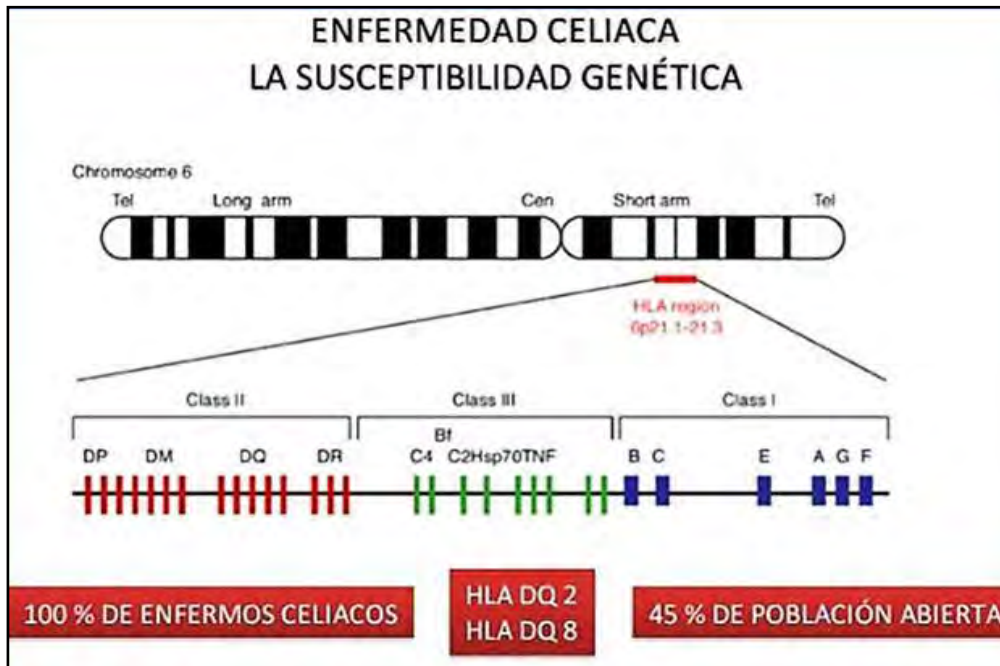


Fig. 46.12 Susceptibilidad genética en EC: cromosoma 6 (slideshare).

**4. Enfermedad de Crohn:** proceso inflamatorio crónico del tracto intestinal principalmente. Aunque puede afectar cualquier parte del tracto digestivo desde la boca hasta el ano, comúnmente afecta la porción más baja del intestino delgado (íleon) o el intestino grueso (colon y recto).

Cursa con dolor abdominal, cólicos, fiebre, fatiga, falta de apetito y pérdida de peso, sensación de que necesita defecar, aun cuando sus intestinos ya estén vacíos.

La historia familiar es uno de los factores de riesgo más relevantes. Contar con un familiar de primer grado con Enfermedad de Crohn incrementa 10 veces el riesgo de padecerla; por otro lado, entre un 9 a un 15 % de los pacientes con enfermedad de Crohn tienen un familiar de primer grado que la padece.

En el caso de gemelos monocigotos, la probabilidad de padecer la enfermedad en forma conjunta oscila entre un 35 a 50 %.

Para la enfermedad de Crohn, se han identificado y confirmado 71 loci de susceptibilidad en 17 cromosomas.

- Locus IBD1 en cromosoma 16.
- Locus IBD2 en cromosoma 12.
- Locus IBD3 en cromosoma 6.
- Locus iBD4 en cromosoma 14.

Ver **Figura 46.13:**



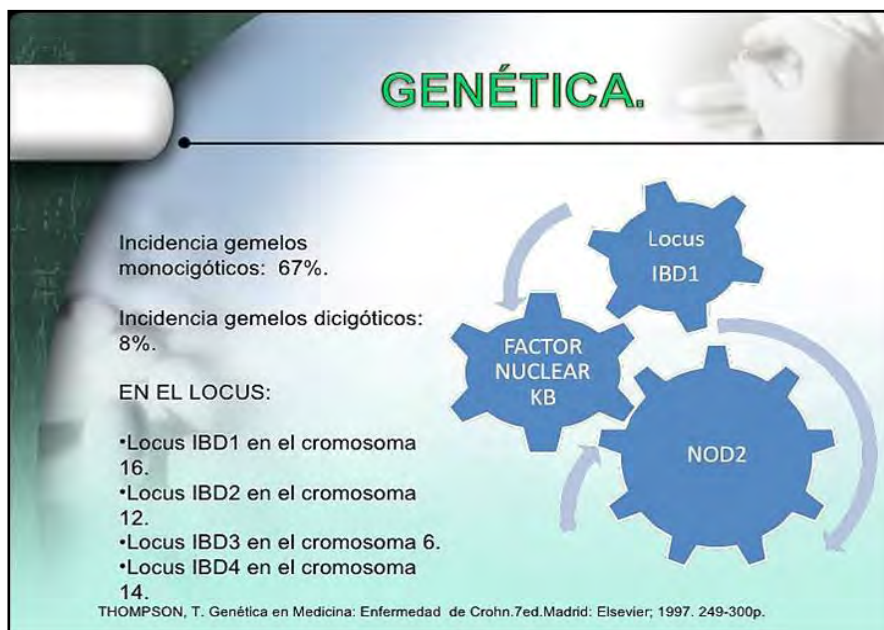


Fig. 46.13 Enfermedad de Crohn (slideshare. Elsevier).

**5. Cáncer gastrointestinal:** este tipo de cáncer es uno de los más frecuentes y la principal causa de muerte en hombres y mujeres. La acumulación de mutaciones en genes que alteran el crecimiento, diferenciación y reparación de ADN determinan estas neoplasias.

Los cánceres gastrointestinales pueden ser diagnosticados mediante *biomarcadores*, los cuales evidencian propiedades biológicas únicas de las células cancerosas, además de aclarar la evolución, progresión y respuesta al tratamiento de la enfermedad.

**5 A. Cáncer de estómago:** el Adenocarcinoma Gástrico (AG) es causado mediante un proceso progresivo desde gastritis no atrófica, a través de gastritis atrófica multifocal, metaplasia intestinal, displasia y finalmente adenocarcinoma. En poblaciones en alto riesgo de AG, los altos niveles de *pepsinógeno* en suero es el biomarcador para su diagnóstico. La presencia de ciertos factores bióticos, como el *Helicobacter pylori*, incrementan el riesgo de padecer cáncer gástrico. Se asocia con (Fig. 46.14):

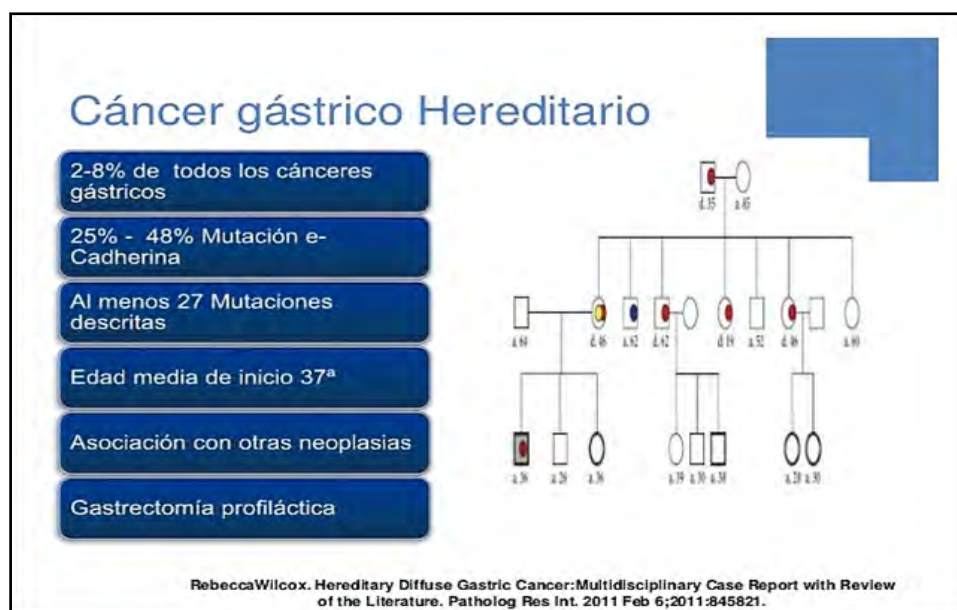


Fig. 46.14 Cáncer gástrico hereditario (slideshare).

Se asocia con:

- **Aneuploidía del ADN** (70%).
- **Polimorfismos 56C/T** en el gen **IFNGR1** y **-31(T>C)/-511(C>T)**.
- **Mutaciones** en el gen **E-caderina**.
- **Amplificación de oncogenes** (**c-met, K-sam, erb-B2**).

En el **cáncer gástrico difuso hereditario**, el marcador genético guía es la mutación en el *gen supresor de tumores CDH1* (46.15). Ver **cuadro 46.1**.

Tipo	Factor de riesgo		
Tipo 1	Cáncer gástrico proximal, no difuso	Ambiental	Tabaco, alcohol
		Clínico	Obesidad
		Genético	No identificado
Tipo 2	Cáncer gástrico difuso	Ambiental	No identificados
		Clínico	
		Genético	
Tipo 3	Cáncer gástrico no cardial	Ambiental	Alto consumo de sal
		Clínico	Helicobacter pylori
		Genético	Regulación inmune

**Cuadro 46.1** Cáncer gástrico (slideshare).

**5 B. Cáncer de Colon:** la progresión de adenoma a carcinoma va acompañada de alteraciones genéticas definidas como la inactivación del gen **K-ras** y la mutación del gen **p53** (Fig. 46.15).

Tipo		Factor de riesgo	
Tipo 1	Cáncer gástrico proximal, no difuso	Ambiental	Tabaco, alcohol
		Clínico	Obesidad/IMC alto ERGE
		Genético	No identificado
Tipo 2	Cáncer gástrico difuso	Ambiental	No identificado
		Clínico	No esta claro
		Genético	Mutación de CDH1 Historia familiar (sin mutacionCDH1)
Tipo 3	Cáncer gástrico no cardial	Ambiental	Alto consumo de sal
		Clínico	Infección por Helicobacter pylori
		Genético	Regulación inmunitaria SNPs

**Fig. 46.15** Cáncer colon (slideshare).

Se asocia a:

- Pérdida del gen **APC**.
- Mutaciones de los genes encargados de la reparación del ADN.

En la **figura 46.16** se observan los genes mayores **APC**. El gen **APC** en el cromosoma 5q21 codifica una proteína que es importante para la transducción de la adherencia y de la señal celular.

El **APC** es un gen supresor tumoral y la pérdida de **APC** lleva al CIN (carcinoma *in situ*).

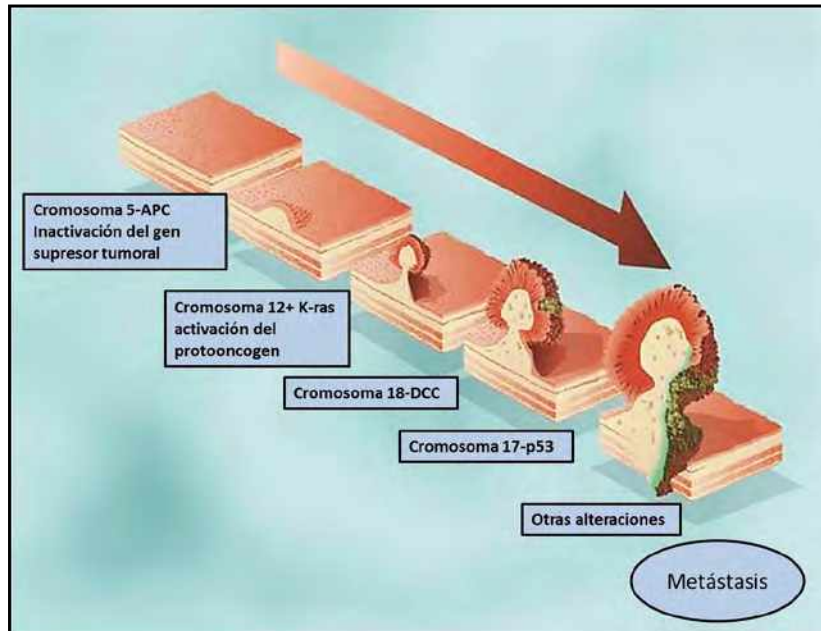


Fig. 46.16 Genes mayores: APC (slideshare).

El gen homólogo **Mut** (**MYH**) ubicado en el cromosoma 1p, está implicado en los adenomas múltiples y en el cáncer colorrectal (**fig. 46.17**).

### **Mut Y Homolog**

- El gene homólogo de Mut Y (**MYH**), situado en el cromosoma 1p, se ha implicado en **individuos con los adenomas múltiples y el cáncer colorrectal.**
- **MYH** es uno de varios los **genes de la supresión-reparación** de la base que corrige daño oxidativo de la DNA

Fig. 46.17 Genes Mut Y homolog (slideshare).

En las **figuras 46.18-46.19** se presentan los genes que mantienen la fidelidad del ADN en la replicación.

**Síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis:**

- **MSH2** (homólogo humano del mutS2) en cromosoma 2p16.
- **hMLH1** (homólogo humano del MutL1) en cromosoma 3p21.
- **PMS2** (segregación posmeiótica 2) en cromosoma 7p22.
- **hMSH6** en cromosoma 2p16.

La mayoría de las mutaciones se expresan en los genes **hMSH2** y **hMLH1**.

## Mut Y Homolog

- El gene homólogo de Mut Y (MYH), situado en el cromosoma 1p, se ha implicado en **individuos con los adenomas múltiples y el cáncer colorrectal**.
- MYH es uno de varios los **genes de la supresión-reparación** de la base que corrige daño oxidativo de la DNA

Fig. 46.18 Genes de reparación del ADN en la replicación (slideshare).



Fig. 46.19 Genes en síndrome de Lynch (slideshare).

- **Poliposis adenomatosa familiar (PAF)**: es un síndrome autosómico dominante que predispone al cáncer de colon si no es tratado. Los biomarcadores para su identificación son las mutaciones sin sentido (nonsense) y con desplazamiento de lectura (frameshift) en el gen supresor de tumores **APC**, causando una proteína truncada o disfuncional. En el caso de no encontrar anomalías en APC, otro gen clave es el **MUTYH** candidato seguro para análisis (figs. 46.20-46.21).

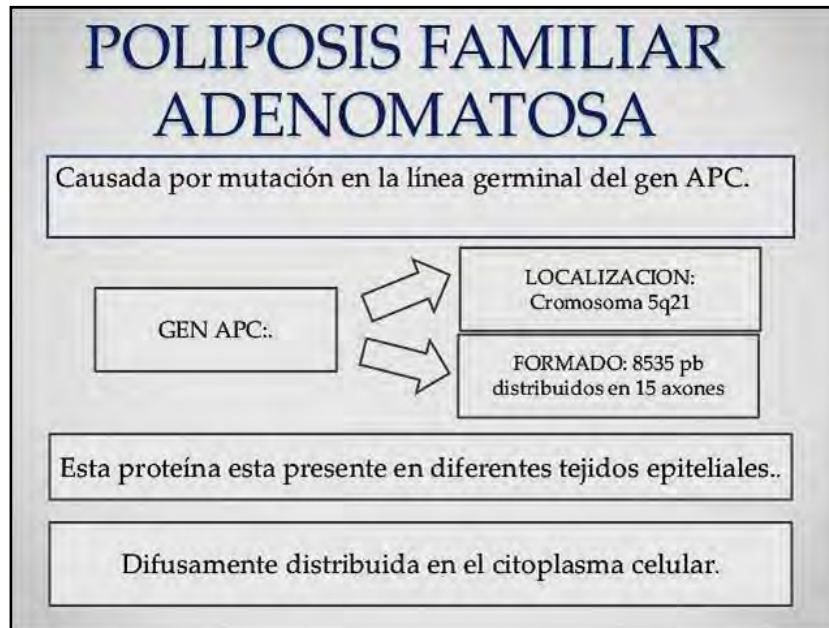


Fig. 46.20 Poliposis adenomatosa familiar (slideshare).

En la **figura 46.21** se muestra la causa genética de la PAF: mutación de la línea germinal en el gen APC y otra mutación somática.

En el cáncer esporádico se presentan las 2 mutaciones somáticas.

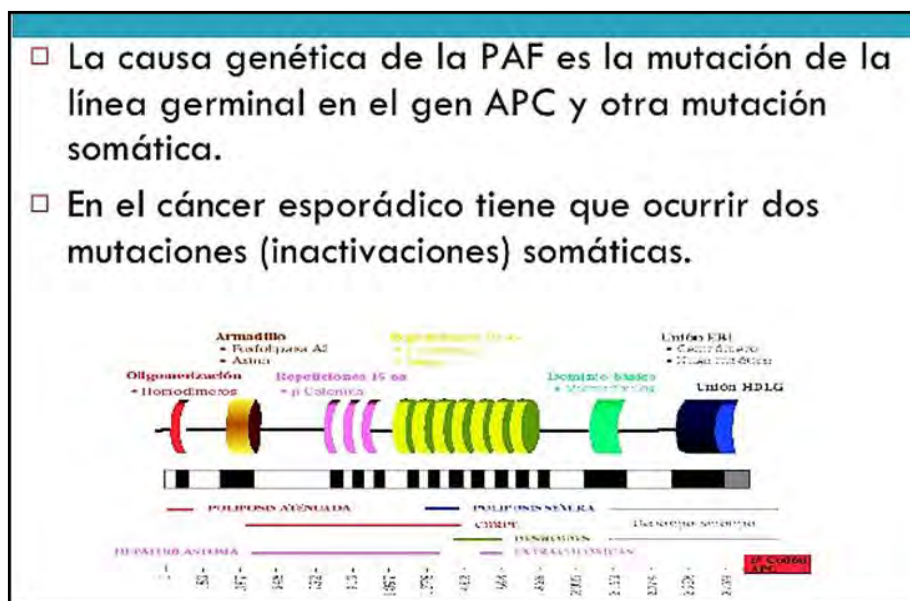


Fig. 46.21 Genética de PAF (slideshare).

**5 C. Cáncer de esófago:** se genera inducido por factores genéticos, ambientales y enfermedades relacionadas.

Para carcinoma de células escamosas esofágico, un panel de biomarcadores basado en *metilación de ADN* se está aplicando sistemáticamente.

Para adenocarcinoma esofágico, un conjunto de varios marcadores como la *aneuploidía cromosómica*, el incremento de *tetraploidías* y la *pérdida de heterocigosidad del gen TP53* están siendo utilizados en conjunto para el respectivo diagnóstico.

En la generación del cáncer de esófago intervienen factores genéticos, ambientales y enfermedades relacionadas.

**Factores genéticos: CYP1A1 Val/Val.** La posibilidad se incrementa si se padece la delección **GSTM1**.

**6. Cáncer pancreático:** las neoplasias quísticas pancreáticas se pueden identificar mediante los niveles de expresión de los *antígenos carcinoembrionarios*.

Aproximadamente en un 5-10% de los casos de *adenocarcinoma ductal de páncreas* (ADP) se da un componente hereditario. Se habla de cáncer de páncreas hereditario cuando existen dos o más familiares de primer grado con ADP o dos o más familiares de segundo grado, uno de los cuales diagnosticado antes de los 50 años.

El riesgo de cáncer de páncreas aumenta en ciertos síndromes hereditarios con modificaciones genéticas transmitidas de padres a hijos, entre las que cabe destacar:

**Cuadro 46.2. Biomarcadores moleculares de tumores digestivos:**

Tumor	Biomarcador	Categoría
Esófago	<i>Adenocarcinoma:</i> aneuploidía; incremento de tetraploidías; gen <b>TP53</b> ; panel de metilación de genes.	En estudios clínicos
Estómago	<i>Adenocarcinoma gástrico:</i> Niveles de suero de pepsinógeno <i>Tumor de estroma gastrointestinal:</i> genes <b>CD117</b> y <b>ANO1</b> .	Diagnóstico
Páncreas	<i>Neoplasmas quísticos pancreáticos:</i> genes de los antígenos carcinoembrionarios.	Diagnóstico
Colon	<i>Poliposis adenomatosa familiar:</i> gen <b>APC</b> . <i>Poliposis adenomatosa asociada a MUTYH:</i> gen <b>MUTYH</b> . <i>Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis:</i> genes <b>MSI</b> , <b>MLH1</b> , <b>MSH2</b> , <b>MSH6</b> , <b>PMS2</b> ; metilación de <b>MLH1</b> .	Diagnóstico

- **Sobreactivación del oncogen K-ras:** el cual produce una mayor expresión de la cascada de las MAP quinasas dando como resultado una mayor expresión de P-ERK. **KRAS** está mutado en el 90% de los cánceres pancreáticos aumentando las vías de señalización proliferativas y de supervivencia. **K-ras:** abreviatura Kirsten Rat Sarcoma virus oncogen: es un protooncogen localizado en el cromosoma 12p12.1, pertenece a la familia RAS que tiene tres protooncogenes H-ras, K-ras, N-ras. Están localizadas en la membrana plasmática. En cáncer pancreático las mutaciones K-ras se encuentran en el 74%-100%. Desde el punto de vista clínico esta mutación ha sido relacionada con disminución en la supervivencia.

Los **oncogenes** son responsables de la estimulación y control de la proliferación celular, cuando mutan resultan en una proliferación descontrolada y el desarrollo de cáncer. Actúan de manera dominante, la mutación de una de las copias del gen es suficiente para su activación. Se pueden activar por diferentes mecanismos como mutaciones puntuales en el gen y la amplificación del mismo. En la actualidad existe un número creciente de oncogenes identificados en el cáncer de páncreas.

- **Inactivación del gen supresor CDKN2A:** este gen es el encargado de codificar el inhibidor de ciclinas del ciclo celular INK4A, por tanto, si está inactivado **CDKN2A**, INK4A no podrá inhibir el ciclo celular. El 95% de los cánceres de páncreas tienen este gen mutado.

**Genes supresores tumorales:** se encargan de evitar el inicio del desarrollo tumoral, actúan en diferentes puntos del ciclo celular y al ser inactivados promueven el crecimiento tumoral. Son genes recesivos, es decir, las dos copias deben estar mutadas para que haya pérdida de la función. Existen diferentes mecanismos de inactivación de estos genes, por mutaciones intragénicas en un alelo y la pérdida del segundo alelo, o delección de ambos alelos (delección homocigota) y finalmente por hipermetilación del promotor del gen silenciador de la expresión genética. En cánceres esporádicos estas alteraciones pueden ser somáticas al adquirirse a lo largo de la vida o heredarse por vía germinal un alelo mutante y luego adquirir el segundo alelo mutado.

- **Genes supresores de tumores en cáncer de páncreas:** el gen p16 (también conocido como INK4, CDKN2MTS1) gen supresor de tumor tipo I se encuentra localizado en el cromosoma 9p21. Inhibe la interacción de la ciclina D con la CDK4 y la CDK6 frenando la división celular en la fase G1; las mutaciones en este gen promueven la proliferación celular y se encuentran en el 27-96% del Ca de páncreas.

- **DPC4 ó Smad4:** este gen supresor se encuentra en el cromosoma 18q. Es uno de los genes con más frecuencia mutados en el Ca de páncreas hasta en el 55%. La inactivación de este gen es relativamente específica del Ca de páncreas, es de baja incidencia en otros tumores pancreáticos y extrapancreáticos.

- **Inactivación P53:** esta mutación es usualmente común en casi todo tipo de cánceres, ya que a P53 se le denomina el guardián del genoma y tiene la función de la regulación de la muerte o supervivencia celular. Está mutado entre el 50% y el 75% de los cánceres pancreáticos.

**Genes reparadores ADN:** regulan las enzimas que monitorizan el ADN formado y corrigen errores de replicación. Las mutaciones que afectan las dos copias del gen acumulan errores en el ADN, cuando afectan genes reguladores del crecimiento celular originan cáncer.

- **Mutación del gen BRCA2:** en el síndrome hereditario de cáncer de seno y ovario, además de relacionarse con el cáncer de páncreas.

- **Gen PRSS1:** está implicado en la pancreatitis familiar.

- **Familia de genes Erb:** pertenecen el HER-2/neu, una familia de receptores de crecimiento epidérmico también conocido como ErbB2 y el factor de crecimiento epidérmico (EGF).

- **Factores de crecimiento:** unidos a estos receptores promueven y activan el crecimiento y la diferenciación celular. La amplificación de estos protooncogenes lidera una proliferación incontrolada de las células. Se encuentran presentes entre el 16-65% de los Ca de páncreas, no se ha encontrado relación con el pronóstico y la sobrevida.

- **Notch 1 y Hedgehog:** se ha encontrado activación de algunas vías que participan en el desarrollo del cáncer pancreático. En los mamíferos existe una familia de proteínas de señal secretora denominada **Hedgehog**, que agrupa tres clases denominadas Sonic, Indian y Desert (**Shh, Ihh, Dhh**); tienen como función regular el crecimiento y el desarrollo durante la vida embrionaria de muchos órganos incluyendo el páncreas. La vía Hedgehog posteriormente se mantiene inhibida por una proteína supresora de tumor denominada **Patched (PTC)**. Otra vía es el **Notch 1**, que es un protooncogen localizado en 9q34.3. Esta vía es importante en dirigir el destino y la proliferación celular durante el desarrollo embrionario. En etapas posteriores esta vía mantiene un balance entre la proliferación, la diferenciación y la apoptosis. Tanto el **Notch** como el **Hedgehog** se han encontrado relacionados con el cáncer de páncreas por inducción de actividad de **NF-KB** que está presente en la mayoría de los tumores de páncreas.

**Factores de crecimiento:** hay aumento de la expresión de los factores de crecimiento en el Ca de páncreas, estos factores confieren ventajas en la proliferación de las células tumorales, favoreciendo un rápido crecimiento tumoral. El *factor de crecimiento epidérmico (EGFR)*, familia también es conocida como HER ó Erb B tiene 4 receptores. El tipo 2 se ha encontrado en lesiones precancerosas y tumores bien diferenciados.

Otro factor descrito en el Ca de páncreas es el *factor de crecimiento endotelial (VEGF)* que facilita el crecimiento vascular en la progresión tumoral. El *factor de crecimiento transformante beta (TGFB)* es considerado como un supresor normal de la proliferación celular, sin embargo, sus vías de señal dan ventaja al crecimiento tumoral mediante sus efectos sobre el depósito de matriz extracelular, la promo-

ción de marcadores mesenquimales, alteraciones del sistema inmune y la angiogénesis. El TGF $\beta$  se ha encontrado sobreexpresado en Ca de páncreas al igual que su receptor.

**Acortamiento de los telómeros:** esta alteración puede ser la mayor causa de inestabilidad cromosomal en los tumores de páncreas, al parecer es un evento temprano y una de las principales causas de pérdida de la función de genes supresores tumorales y oncogenes. En la mayoría de los casos esta inestabilidad genómica es eliminada por la activación de la proteína p53, pero cuando hay mutaciones que afectan la p53 estos dos defectos cooperan en la génesis del cáncer en múltiples tejidos incluyendo el carcinoma de páncreas.

7. **Fibrosis quística (FQ):** enfermedad genética de herencia autosómica recesiva que afecta principalmente a los pulmones, y en menor porcentaje al páncreas, hígado e intestino, provocando la acumulación de moco espeso. Es producida por una mutación en el gen que codifica la proteína *reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)*. Esta proteína interviene en el paso del ion cloro a través de las membranas celulares y su deficiencia altera la producción de sudor, jugos gástricos y moco. La enfermedad se desarrolla cuando ninguno de los dos alelos es funcional. Se han descrito más de 1500 mutaciones para esta enfermedad, la mayoría de ellas son pequeñas deleciones o mutaciones puntuales (figs. 46.22).

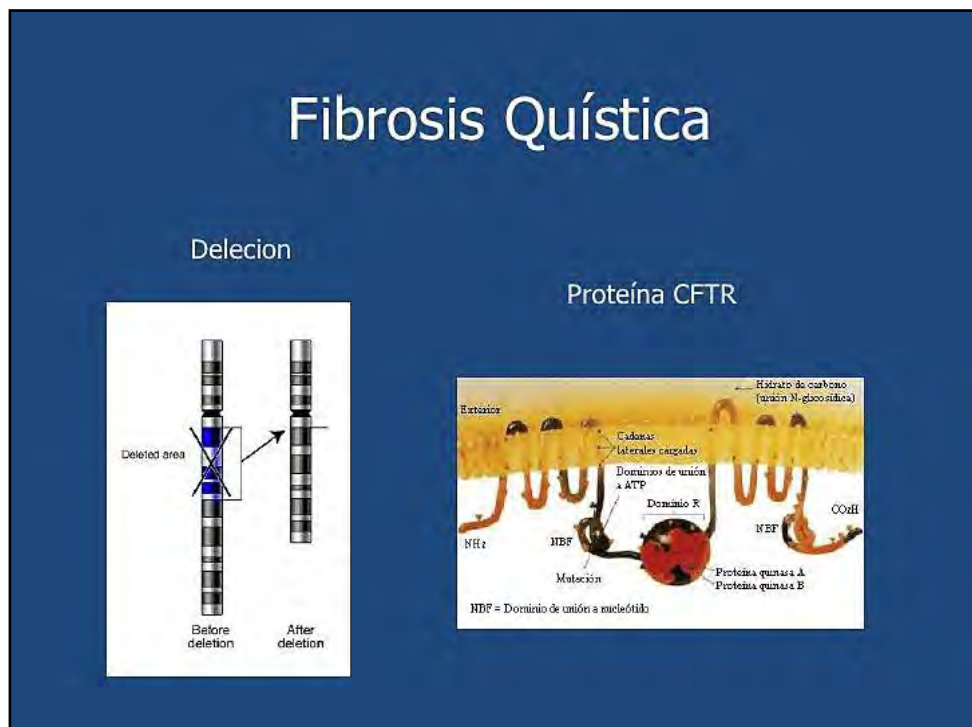


Fig. 46.22 FQ: deleción y proteína CFTR (slideshare).

En la figura 46.23 se presenta gen CFTR situado en el brazo q del cromosoma 7 y la proteína de 1488 AA regulada por AMPc.



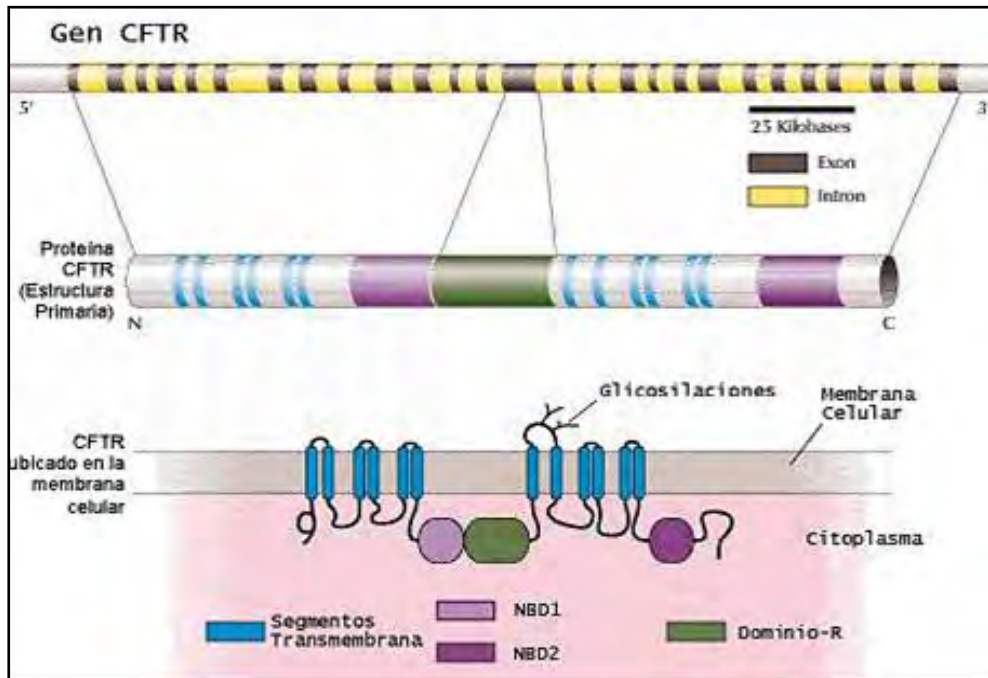


Fig. 46.23 FQ: gen CFTR (mewave).

## Referencias

- Dixon DA et al. Mechanistic aspects of COX-2 expression in colorectal neoplasia. *Recent Results Cancer Res* 191:7-37, 2013.
- Arnold CN et al. Molecular pathogenesis of colorectal cancer: Implications for molecular diagnosis. *Cancer* 104:2035-47, 2005.
- Bo-Kyung Kim et al. Bcl-2-dependent synthetic lethal interaction of the IDF-11774 with the V0 subunit C of vacuolar ATPase (ATP6V0C) in colorectal cancer. *Br J Cancer* 119(11):1347-1357, 2018.
- Boparai JS et al. Clinical subtypes and molecular characteristics of serrated polyposis syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11:705-711, 2013.
- Calcagno DQ et al. MYC in gastric carcinoma and intestinal metaplasia of young adults. *Cancer Genetics and Cytogenetics*, 202(1): 63-6, 2010.
- Chidambaranathan Reghupaty S, Devanand Sarkar D. Estado actual de la terapia génica en el carcinoma hepatocelular. *Cancers (Basilea)* 11(9): 1265, 2019.
- Corvalán AH. Early Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma by MicroRNAs: Shining a Light from the Genome's "Dark Matter". *Dig Dis Sci* 2012.
- de Souza CR et al. MYC deregulation in gastric cancer and its clinicopathological implications. *Public Library of Science one [Internet]*, 8(5): e64420, 2013.
- Dubeykovskaya ZA et al. Therapeutic potential of adenovirus-mediated TFF2-CTP-Flag peptide for treatment of colorectal cancer. *Cancer Gene Ther* 26(1):48-57, 2019.
- Falasca M et al. Pancreatic cancer: Current research and future directions. *Biochimica et Biophysica Acta* 1865:123-132, 2016.
- Garziera M et al. Identification and characterization of CDH1 germline variants in sporadic gastric cancer patients and in individuals at risk of gastric cancer. *Public Library of Science one [Internet]*, 8(10): e77035, 2013.

- Grover EM et al. Physician assessment of family cancer history and referral for genetic evaluation in colorectal cancer patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2:813-819, 2004.
- Guilford P, Humar B, Blair V. Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric Cancer* 13(1):1-10, 2010.
- Ito K et al. Loss of Runx3 is a key event in inducing precancerous state of the stomach. *Gastroenterology*, 140(5): 1536-46, 2011.
- Leslie A et al. Chromosomal changes in colorectal adenomas: relationship to gene mutations and potential for clinical utility. *Genes Chromosomes Cancer* 45:126-35, 2005.
- Matloff L et al. Physician response to reflex immunohistochemical testing for microsatellite instability in colorectal cancers. *Gastroenterology* 144:S26, 2013.
- Parry AK et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 60:950-957, 2011.
- Petersen GM. Familial Pancreatic Adenocarcinoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 29:641-653, 2015.
- Sahin S, De Pinho RA. Axis of ageing: Telomeres, p53 and mitochondria. *Nat Rev Mol Cell Biol* 13:397-404, 2012.
- Siddiqui AD, Piperdi B. KRAS mutation in colon cancer: a marker of resistance to EGFR-I therapy. *Ann Surg Oncol* 17(4):1168-76, 2010.
- Takeda K et al. Analysis of colorectal cancer-related mutations by liquid biopsy: Utility of circulating cell-free DNA and circulating tumor cells. *Cancer Science* 110(11): 3497-3509, 2019.
- Tamura G. Alterations of tumor suppressor and tumor-related genes in the development and progression of gastric cancer. *World J Gastroenterol* 12(2):192-8, 2006.
- Wang D et al. Vector de virus adenoasociado como plataforma para la administración de terapia génica. *Nat Rev Drug Discov* 18(5): 358-378, 2019.
- Worthley DL, Leggett BA. Colorectal cancer: molecular features and clinical opportunities. *Clin Biochem Rev* 31(2):31-8, 2010.

EPIGENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS

La **Epigenética** (del griego *epi*: sobre; genética) comprende los **factores epigenéticos**, determinados por el ambiente celular y no por la herencia, que regulan procesos que **modifican la actividad del ADN**, sin alterar la secuencia de nucleótidos. El término fue acuñado por Conrad Hal Waddington (1942) al analizar las interacciones entre genes y ambiente.

En la **figura 47.1** se señalan los **factores ambientales que modifican el estado epigenético mediante la activación/inactivación de los genes**.

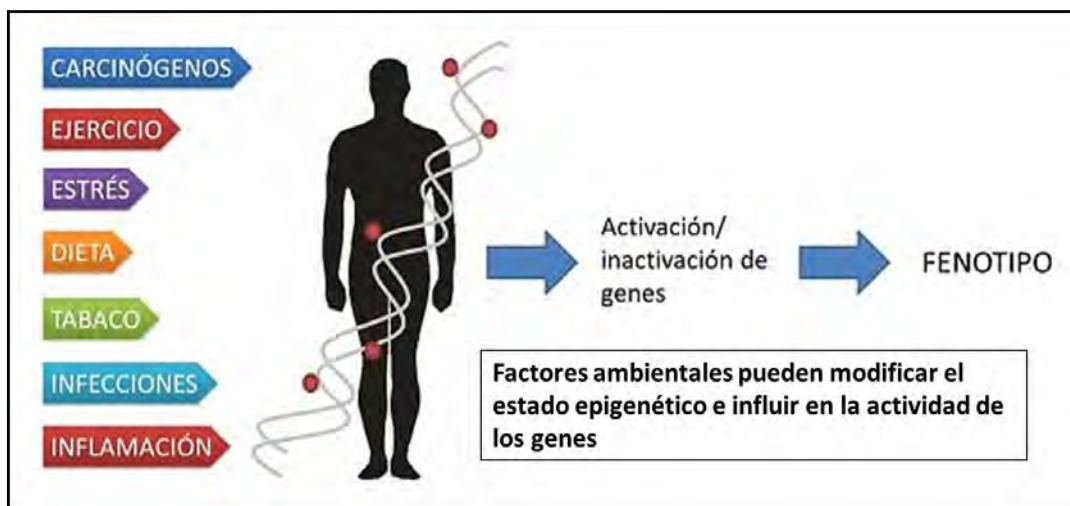


Fig. 47.1 Epigenética: factores ambientales (FEMEXER).

**Genoma:** presenta **regiones codificantes** que determinan la naturaleza química de las proteínas a sintetizar y **regiones reguladoras** que establecen el orden de las bases nitrogenadas. Para ser funcionales las moléculas de ADN deben someterse al **proceso de transcripción** por el que son copiadas físicamente a otra molécula con una naturaleza química similar: el ARN.

**Epigenoma:** está constituido por **señales químicas que regulan la actividad de los genes**. Se creía que los genes eran inamovibles pero la **figura del epigenoma**, cambia esta falsa creencia. Los genes pueden estar desregulados cambiando su **activación o inactivación**. El gen está **encendido o apagado** y esto se produce debido a los grupos químicos que se añaden al gen para activarlo o apagarlo. La epigenética es capaz de explicar que personas con el mismo ADN, como los gemelos, tengan enfermedades distintas. ¿Por qué? Porque tienen **epigenomas distintos**.

En la estructura molecular interna de los cromosomas se distinguen:

- 1. Genes codificadores de proteínas:** únicos depósitos de la herencia.

2. **Genes no codificadores:** cumplen una función destacada ya que las señales químicas unidas al ADN constituyen la cromatina. Se forman cadenas activas de ARN, que alteran el comportamiento de los genes codificadores.

3. **Epigenética de la información:** los mecanismos epigenéticos pueden integrar señales genómicas y ambientales. La epigenética influye sobre el desarrollo, el crecimiento, el envejecimiento y las neoplasias. No se altera la secuencia del ADN, pero cambia su expresión.

La **figura 47.2** muestra los *mecanismos epigenéticos* que determinan:

1. **Modificaciones postraduccionales de las histonas:** a. Acetilación. b. Metilación. c. Fosforilación.
2. Metilación del ADN.

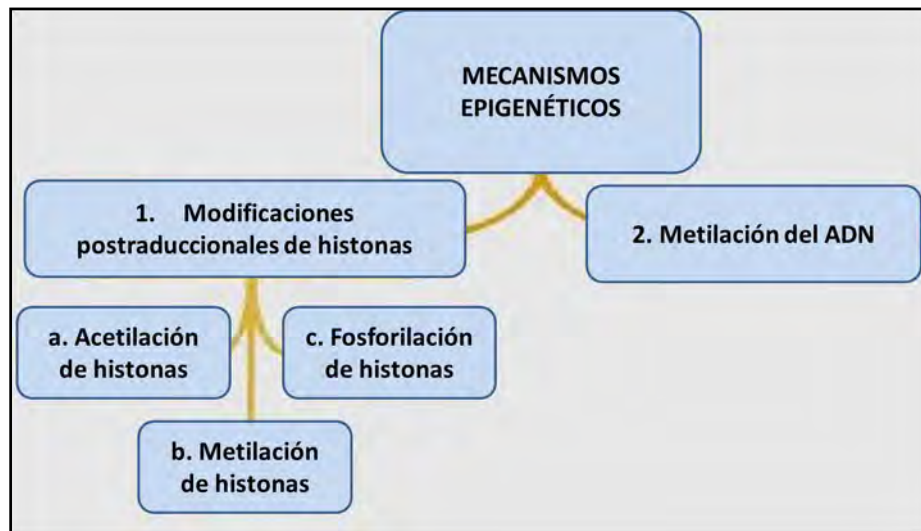


Fig. 47.2 Mecanismos epigenéticos (scielo).

**Mecanismos epigenéticos:** la secuenciación del genoma humano ha sido uno de los logros más relevantes, pero los científicos comienzan a percatarse que conocer la información genética no es suficiente para comprender las diferentes manifestaciones fenotípicas, ya que la manera en que la secuencia de ADN se traduce en un fenotipo determinado no depende solamente del genotipo de la persona, sino de la interacción con diferentes factores ambientales. Se debe esclarecer cómo las células reciben y coordinan las señales del entorno y de otras células del mismo organismo, para controlar los procesos de proliferación, diferenciación, migración celular o apoptosis.

Existen **patrones epigenéticos reversibles, transitorios y circadianos**, controlados por el remodelado de la cromatina, que son sensibles a los factores ambientales. El ADN es una biomolécula en la que se ubican los genes que dan origen al ARN mensajero para la síntesis de proteínas. La expresión génica está influenciada por las *marcas epigenéticas*: metilación del ADN, metilación, acetilación y fosforilación de histonas o por otros mecanismos como los microARNs.

**Factores estresantes:** dieta, estilo de vida o contaminación pueden cambiar el patrón de las marcas epigenéticas, modificando la expresión génica.

1. **Metilación del ADN:** es un *proceso epigenético* que participa en la regulación de la expresión génica de dos maneras, directamente al *impedir la unión de factores de transcripción*, e indirectamente propiciando la *estructura cerrada de la cromatina*.

La *metilación* se da en mayor grado en las islas con alta concentración de Citosina-Guanina (CpG) que forman parte de la región promotora de los genes. Para que la metilación se produzca de forma adecuada necesita de la enzima *metiltransferasa*, encargada de establecer y mantener los patrones de metilación.

La **hipermetilación**: se asocia con el **silenciamiento de genes**. Una forma de controlar el grado de metilación es por medio de efectos ambientales. En los mamíferos se ha visto que la metionina, la colina, el ácido fólico y las piridoxinas provenientes de la dieta, tienen como función el agregado de grupos metilos. Si hay **hipermetilación** en los genes reguladores del ciclo celular que reparan el ADN, se produce una mayor frecuencia de tumores.

La **metilación del ADN** es un marcador epigenético del silenciamiento de genes que puede ser usada como un marcador diagnóstico y pronóstico de cáncer. Se considera que la metilación es un *proceso unidireccional*. Cuando una secuencia **CpG** adquiere metilación, *esta modificación se hace estable y es heredada como un patrón de metilación clonal*. Por otra parte, la *pérdida de metilación genómica o hipometilación*, se asocia frecuentemente con el proceso neoplásico y es proporcional a la severidad de la enfermedad.

Los genomas de las células preneoplásicas, cancerosas y envejecidas comparten cambios importantes en los niveles de metilación.

Se agrega un grupo metilo (M) en la base citosina (C) (Fig. 47.3).

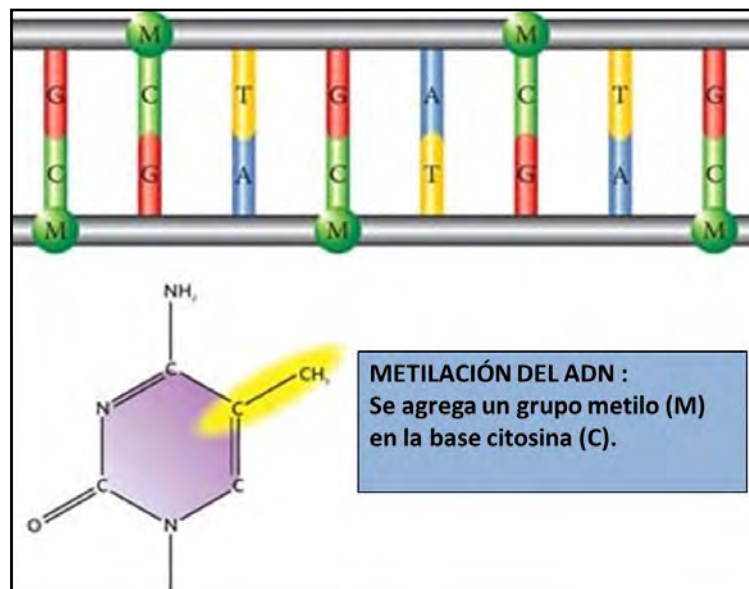


Fig. 47.3 Metilación del ADN (ciber genética).

A. La **hipometilación** de la heterocromatina conduce a una inestabilidad genómica que *incrementa los eventos de recombinación mitótica*. La *hipometilación* se relaciona con B. La **hipermetilación** se produce en genes individuales y en las islas **CpG** de los genes constitutivos y en los genes supresores tumorales. La *hipermetilación* está involucrada con el *silenciamiento de genes*.

**2. Modificación de las histonas:** se han podido discernir **mecanismos epigenéticos** en una gran variedad de procesos fisiológicos y patológicos que incluyen a las patologías cardiovasculares.

Las histonas sufren procesos de *metilación, acetilación, fosforilación, deaminación, isomerización y ubiquitinización*.

El **código epigenético** está constituido por un *sistema de moléculas unidas al ADN o a las histonas*.

En la Fig. 47.4 se observan los **mecanismos epigenéticos** afectados por anomalías del desarrollo, químicos ambientales, drogas, envejecimiento y dieta.

El proceso se detecta en: cáncer, enfermedades autoinmunes, desórdenes mentales y diabetes. La **metilación del ADN activa o reprime genes**.

Modificación de las histonas: las *colas de las histonas* se unen a los *factores epigenéticos* y alteran la activación de los genes.

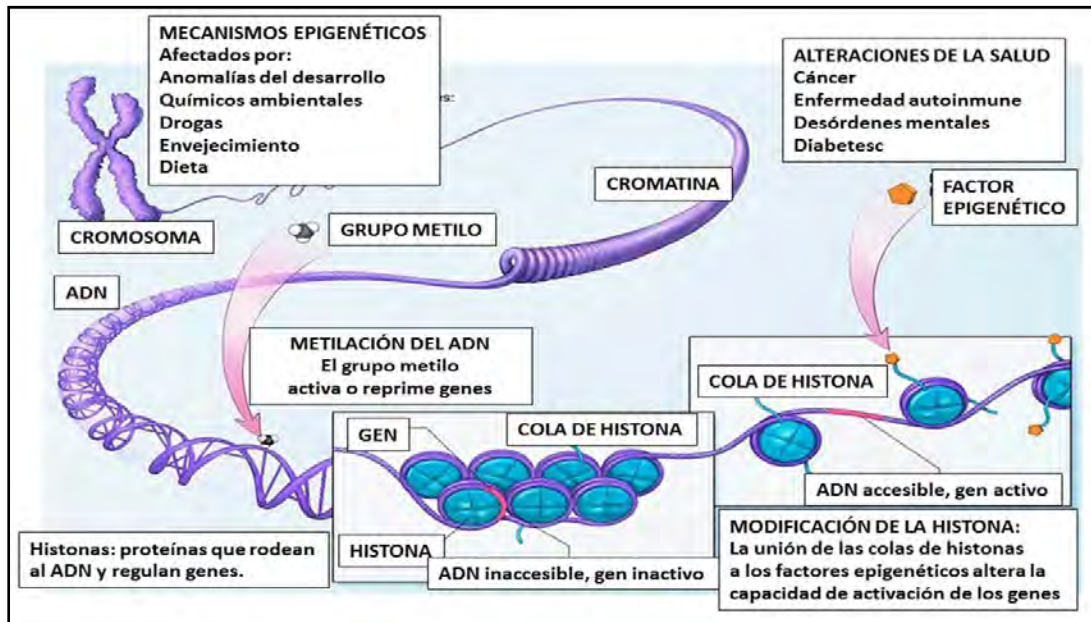


Fig. 47.4 Código de las histonas y metilación del ADN (Empyria).

**a. Metilación de las histonas:** se vincula tanto a *activación* como a *represión transcripcional*. Las colas de las histonas pueden ser metiladas en múltiples residuos de arginina y lisina. La metilación es catalizada por *metiltransferasas*.

**b. Acetilación de las histonas:** esta reacción es catalizada por *acetiltransferasas de histonas (HAT)* y la *desacetilasa de histonas (HDAC)*. Ocurre en los residuos de lisina de las histonas H3 y H4. El sustrato de acetilación es la **acetil-CoA** que confiere a la cromatina una conformación más accesible y más activa en el aspecto transcripcional.

*Acetilación:* activadores: glucosa y etanol; inhibidores: ácido anacárdico de las nueces y curcumina.  
*Desacetilación:* activadores: teofina y dietas hipocalóricas; inhibidores: apio, vitamina E, hiperglucemia.  
La acetilación de histonas tiene dos consecuencias biológicas: alteración de la unión histona-ADN y de los factores de transcripción que interactúan con la cromatina. Así, la acetilación posee un efecto activador de la transcripción. La **figura 47.5** muestra: metilación, acetilación y fosforilación de histonas.

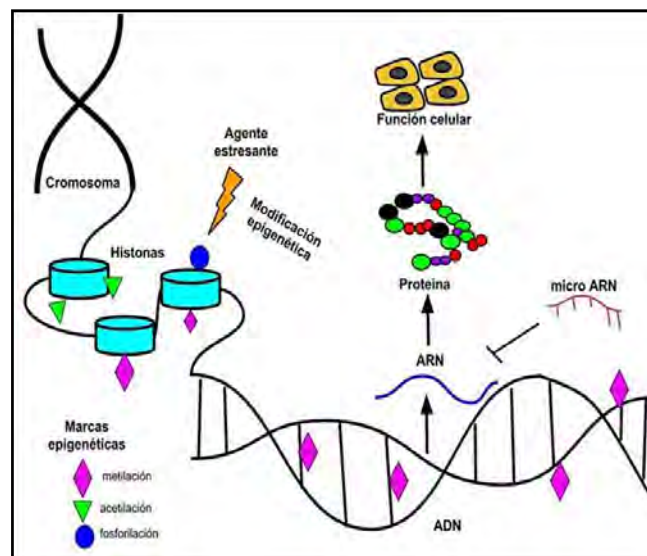


Fig. 47.5 Metilación, acetilación y fosforilación de histonas (UNAM).

**3. Silenciamiento génico mediado por ARN no codificante:** los **microARN (mARN)** son pequeños **ARN** (18-25 nucleótidos) endógenos, no codificadores de proteínas, que impiden la expresión de un determinado gen. Esto lo logran bloqueando la traducción (mecanismo antisentido) o mediando la degradación de **ARNm** específicos que tienen una secuencia complementaria al **mARN**. Desde el punto de vista epigenético, no solo tienen la capacidad de regular la expresión génica, sino que también pueden remodelar la cromatina al modificar el patrón de metilación de una secuencia específica, viéndose involucrados en la formación de heterocromatina.

Los **mARN** pueden actuar como supresores de tumores o como oncogenes. Los *mecanismos epigenéticos* están interrelacionados y trabajan a niveles distintos de la organización genética, pero todos dan como resultado un conjunto de modificaciones relevantes de la estructura cromatínica. Así pues, la modificación de una histona puede llevar a la metilación del ADN; esta, a su vez, contribuye a una mayor compactación del ADN sobre las histonas, y se crea así una cromatina más cerrada. Esta región será menos accesible a la maquinaria de transcripción, por lo que **el gen se silencia** y no se codifica su producto.

Cuando el gen está **apagado, metilado, reprimido, no se transcribirá su información genética**. Es interesante considerar que este proceso puede ser *reversible*, por lo que un gen que se encuentra apagado puede activarse nuevamente.

## **EPIGENÉTICA DE LAS ENFERMEDADES DIGESTIVAS:**

### **1. Enfermedad celíaca (EC):**

Los **microARNs (miARNs)** son moléculas de ARN pequeñas y no codificables que se unen a secuencias complementarias de ARNm específicos e interfieren en la síntesis de proteínas. Constituyen un mecanismo epigenético de la EC.

La EC es una enteropatía crónica del intestino delgado provocada por proteínas del gluten, caracterizada por una respuesta inmune alterada en individuos genéticamente susceptibles, que se traduce en daño de la mucosa del intestino delgado. Esta enfermedad tiene un tratamiento efectivo a través de una dieta libre de gluten. **Genética:** la EC es un desorden multigénico que involucra factores de riesgo genéticos asociados y no asociados al HLA. Para el primer caso, los principales factores de riesgo se encuentran codificados en las moléculas HLA clase II. Los péptidos de gliadina deamidados tienen una alta afinidad de unión por moléculas HLA DQ2 y DQ8, lo cual explica la inmunogenicidad al gluten. La transglutaminasa de tejido (TG2) es una enzima modificadora de los péptidos del gluten que atraviesan el epitelio intestinal mediante deamidación. Este proceso introduce cargas negativas en la posición favorable para el acople con las moléculas HLA DQ2 y DQ8, logrando expandir la presentación de péptidos de gluten, y el aumento de células T CD4 específicas.

**Epigenética:** es el estudio de los cambios en la función de los genes, heredable y que no implica un cambio en la secuencia del ADN. La condición de heredable, implica que los marcadores epigenéticos tienen la habilidad de persistir durante el desarrollo y ser potencialmente transmitidos de generación en generación. Existen diferentes mecanismos epigenéticos que regulan la expresión génica, ya sea activándola o reprimiéndola: metilación del ADN, modificación de histonas, posicionamiento de nucleosomas y **miARNs**.

**miARNs:** son una clase de ARN endógenos, pequeños y no codificables, de una sola hebra que controlan la expresión génica mediante el control de la estabilidad y la traducción de los ARNm. Regulan la diferenciación celular, la proliferación, la apoptosis y el control del ciclo celular.

**Epigenética y biogénesis de miARN:** la regulación epigenética de la expresión génica puede estar conducida a través de diferentes mecanismos que activan o reprimen la expresión de genes. La expresión de las proteínas resultante se traduce desde el genoma. Los **miARNs** son procesados por el núcleo, para luego exportarse al citoplasma. Son cargados por el complejo RISC y se acoplan a secuencias del ARNm para reprimir la traducción de proteínas (**Fig. 47.6**).

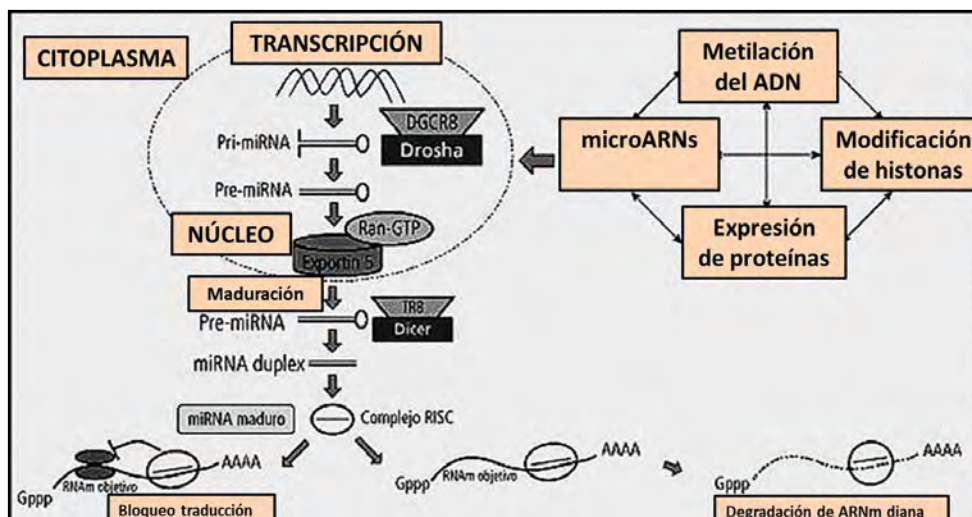


Fig. 47.6 Genética y epigenética de EC: miARNs (SciELO).

Existe reconocida susceptibilidad genética dada por las moléculas HLA DQ2-DQ-8, responsables de la presentación antigénica de los péptidos del gluten deaminados por la transglutaminasa al LT-CD4 que amplifican la respuesta con liberación de citoquinas. Los **miARN** regulan la proliferación/diferenciación de las células epiteliales y modulan la expresión de proteínas involucradas en la EC (Fig. 47.7).

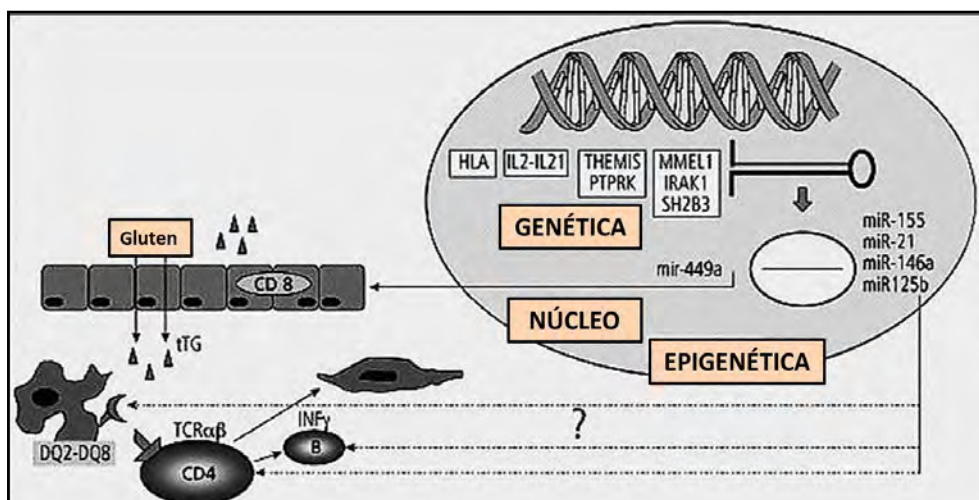


Fig. 47.7 Respuesta de LT-CD4 en la EC (SciELO).

## 2. Neoplasias digestivas:

Se tratan de explicar por la acción de mecanismos sexógenos y endógenos que son genéticos y epigenéticos.

**Genética:** las mutaciones pueden dividirse en cromosómicas (translocación, inversión, amplificación, delección) y alteraciones en la secuencia de nucleótidos de un gen. Los mecanismos mutagénicos no explican la totalidad de los casos de cáncer.

**Epigenética:** alteración de la expresión génica, potencialmente hereditaria, que no se acompaña de ninguna modificación en la secuencia del ADN. La potencial heredabilidad de estos cambios implica que pueden participar en el desarrollo del cáncer y sufrir los mismos procesos selectivos que las alteraciones genéticas. Las consecuencias de los cambios epigenéticos incluyen la alteración de la transcripción del ADN, la activación aberrante de determinados genes, la predisposición a la inestabilidad génica a través



de la alteración en el control de la replicación cromosómica y la silenciación de genes cuyo papel es importante en la cascada de iniciación y progresión del cáncer. Entre las diversas alteraciones epigenéticas que comportan una expresión génica alterada, la **metilación** está considerada por muchos autores como el *principal mecanismo epigenómico implicado en el cáncer*, ya sea a través de un fenómeno de hipometilación global o de hipermetilación localizada en el promotor de determinados genes.

El silenciamiento genético heredable implica la interacción entre la metilación del ADN, las modificaciones covalentes de las histonas y la remodelación nucleosómica. Algunas de las enzimas que contribuyen a dichas modificaciones incluyen ADN metiltransferasa (DNMT), histona desacetilasa (HDAC), histona metiltransferasa (HMT) y factores de remodelación nucleosómica (NURF). Estos procesos establecen un estado represivo hereditario en los genes que determina el **silenciamiento génico**. En condiciones fisiológicas, el silenciamiento es crítico para el desarrollo y la diferenciación celular. En condiciones patológicas, dicho silenciamiento conduce a enfermedades neoplásicas.

**Hipometilación del ADN:** cursa con una disminución en el número de citosinas metiladas que afecta a las secuencias repetitivas satélites, o a regiones pericentroméricas. Esto confiere un riesgo de rotura al cromosoma, conduciendo a una inestabilidad génica. La hipometilación génica es responsable de la **activación de oncogenes** (S100A4, ciclina D2: carcinoma gástrico), y del fenómeno de pérdida de la impronta genómica.

**Hipermetilación del ADN:** la metilación tipo A es la que existe de forma fisiológica a lo largo de todo el genoma, sin asociarse con la aparición de cáncer y está presente en el tejido sano. Con el envejecimiento puede volverse aberrante y afectar a genes que intervienen en el ciclo celular, conduciendo al desarrollo de neoplasias. El máximo exponente de ello es la metilación de la región promotora del gen que codifica para el receptor de estrógenos ER, aunque afecta a otros (MyoD, CSPG2, IGF2, N33 o PAX6).

La metilación considerada como específica del cáncer es la tipo C y afecta a genes implicados en la carcinogénesis, por lo que no está presente en el tejido sano. Este fenómeno se relaciona con el fenotipo metilador, o CIMP (CpG island methylator phenotype).

La fuerza impulsora en la investigación de la metilación del ADN, en lo que se refiere al cáncer, hasta ahora se ha centrado particularmente en la metilación del promotor de la isla CpG. Sin embargo, sigue siendo cierto que alrededor del 40% de los genes humanos no contienen islas CpG en sus promotores (figs. 47.8-47.9).

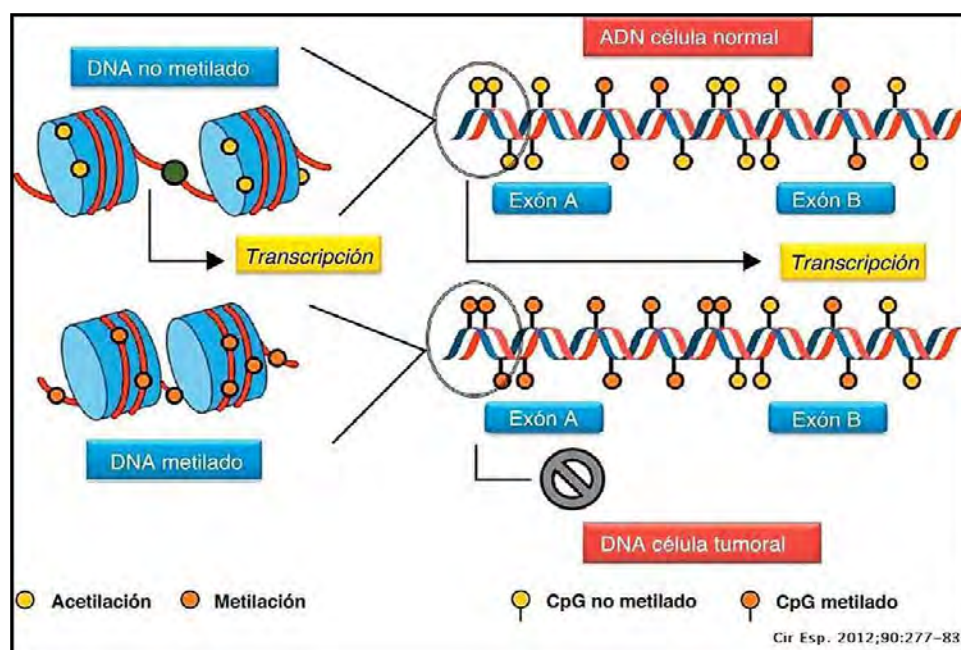


Fig. 47.8 Metilación y acetilación de islas CpG (Elsevier).

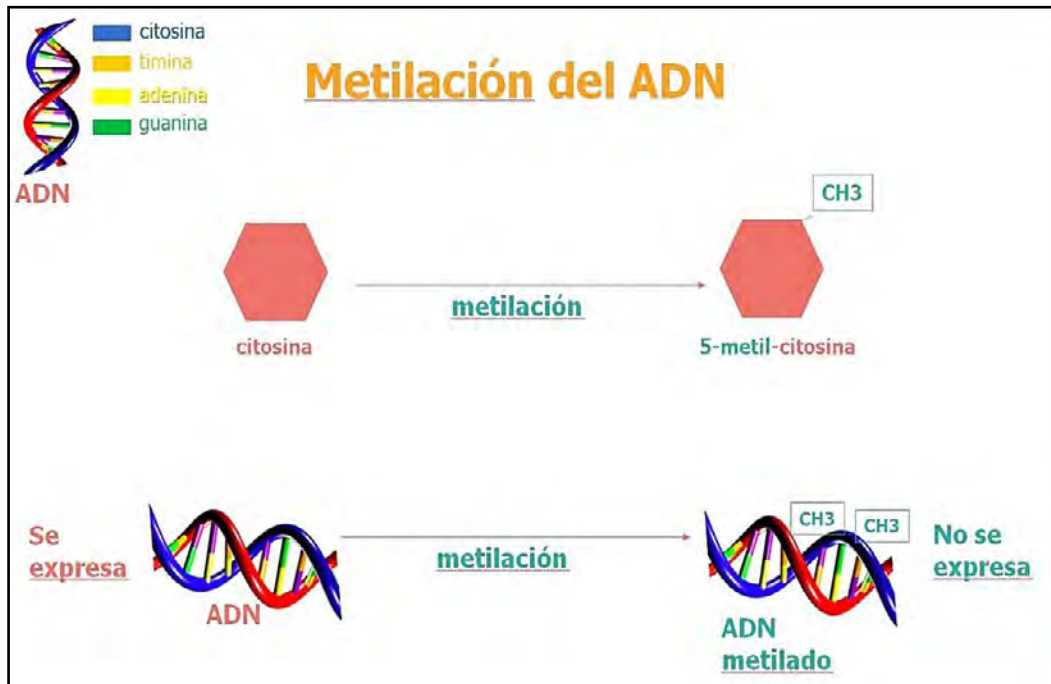


Fig. 47.9 Metilación de ADN en islas CpG (Slideshare).

El **silenciamiento epigenético** de los genes p16, SFRPs, GATA-4/5, APC en las células madre precursoras de los sistemas de renovación de las células diferenciadas puede servir para bloquear en estados similares a los tallos que fomentan una expansión clonal anormal. Los genes afectados se denominan **guardianes epigenéticos** porque su patrón normal debería permitir su activación durante la diferenciación de las células madre precursoras. La selección de mutaciones en los genes guardianes proporciona un efecto aún más fuerte para una mayor progresión del tumor compuesto por una subpoblación de células madre cancerosas y una progenie neoplásica.

**Terapia epigenética:** el objetivo principal es revertir la silenciación génica provocada por la metilación del promotor.

Los **fármacos epigenéticos o epidrogas** son compuestos químicos que alteran la estructura del ADN y la cromatina mediante la regulación de las enzimas necesarias para su establecimiento, reactivando genes supresores tumorales y genes de reparación del ADN, silenciados epigenéticamente. Las marcas epigenéticas tienen un gran potencial para proporcionar biomarcadores moleculares para el diagnóstico y tratamiento contra el cáncer.

La modificación de la citosina mediante la metilación del ADN de 5-metilcitosina (5mC) es catalizada por las metiltransferasas que requieren S-adenosilmetionina (SAM) como cofactor para la donación de grupos metilo que se convierte en S-adenosilhomocisteína (SAH). Dicha metilación del ADN en una región promotora se relaciona con el silenciamiento postrascricional. Los inhibidores de DNMT bloquean la metilación de ADN y restablecen la función de los genes silenciados de modo aberrante.

A nivel de la cromatina, la acetilación postraducciona es catalizada por las **acetiltransferasas de histona (HAT)** y la desacetilación por la **desacetilasas de histona (HDAC)**. Dichas modificaciones se producen en residuos de aminoácidos en las colas de las histonas. Los **inhibidores de HDAC (HDACi)** inducen acetilación.

Los avances futuros podrían provenir del uso de **reguladores epigenéticos** para activar **miARN** o del uso de medicamentos que atacan células madre del cáncer, después de la reducción del tumor mediante quimioterapia. La naturaleza multifactorial genómica y epigenómica de la carcinogénesis, en la que se pueden activar o silenciar diferentes vías, hace que la investigación se dirija a estudios sistémicos que tengan en cuenta las complejas redes de interacciones y mecanismos reguladores celulares.

Las vías de la metilación del ADN y el ARN codificante podría ser controladas por reguladores de la expresión génica que permiten la aplicación de los **biomarcadores epigenéticos** en cáncer (gs. 47.10-47.11).

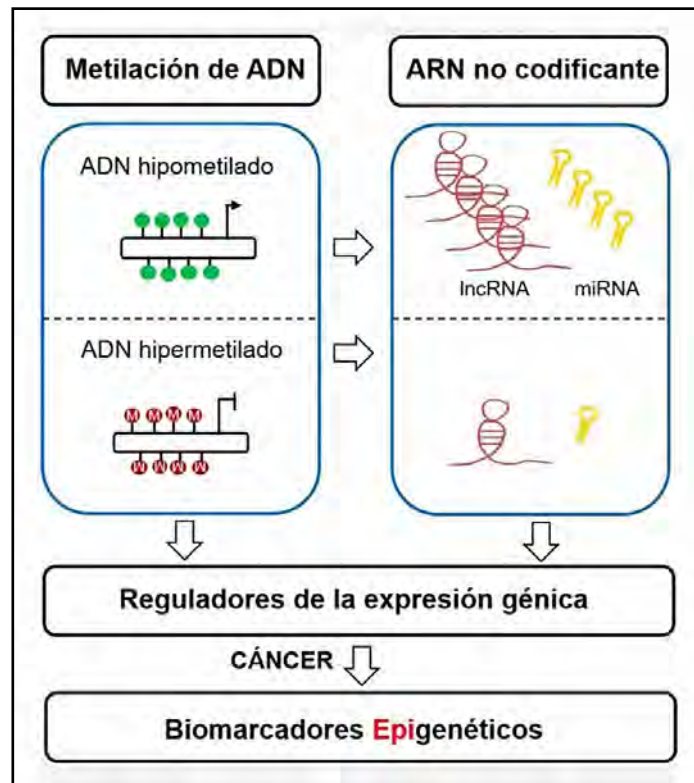


Fig. 47.10 Reguladores de la expresión génica y biomarcadores epigenéticos (Tribuna Libre).

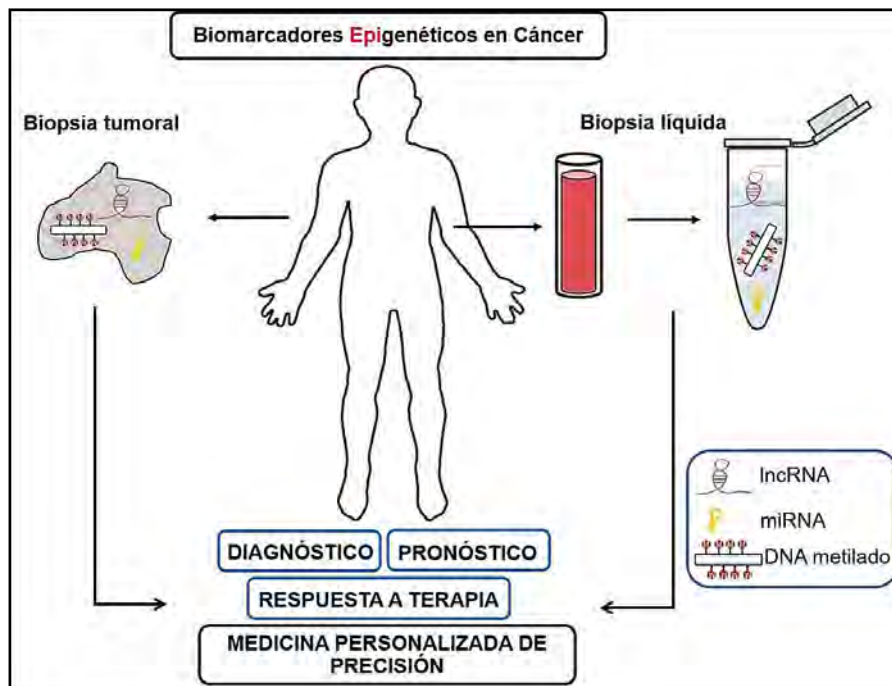


Fig. 47.11 Biomarcadores epigenéticos (Genotipia).

## Referencias

- Balassiano K et al. Aberrant DNA methylation of cancer-associated genes in gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Cancer Letters*, 311(1): 85-95, 2011.
- Bernal C et al. DNA methylation profile in diffuse type gastric cancer: evidence for hypermethylation of the BRCA1 promoter region in early-onset gastric carcinogenesis. *Biol Res* 41(3):303-15, 2008.
- Bernal C et al. DNA methylation profile in diffuse type gastric cancer: evidence for hypermethylation of the BRCA1 promoter region in early-onset gastric carcinogenesis. *Biological Research*, 41(3): 303-15, 2008.
- Boland C et al. Promoter methylation in the genesis of gastrointestinal cancer. *Yonsei Medical Journal*, 50(3): 309-21, 2009.
- Fornari F et al. In hepatocellular carcinoma miR519d is up-regulated by p53 and DNA hypomethylation and targets CDKN1A/p21, PTEN, AKT3 and TIMP2. *J Pathol* 227(3):275-85, 2012.
- Goelz SE et al. Epigenética y biomarcadores en cáncer gástrico. *Rev Med Chile* 141:1570-1577, 2013.
- Hibi K et al. Methylation of the DCC gene is lost in advanced gastric cancer. *Anticancer Research*, 30(1): 107-9, 2010.
- Honda T et al. Demethylation of MAGE promoters during gastric cancer progression. *Br J Cancer* 90(4):838-43, 2004.
- Hu SL et al. Pathobiologic implications of methylation and expression status of Runx3 and CHFR genes in gastric cancer. *Medical Oncology*, 28 (2): 447-54, 2011.
- Jones PA, Baylin SB. La epigenómica del cáncer. *Cell*, 128: 683-692, 2007.
- Libardi Miranda Furtado C et al. Epidrogas: dirigidas a las marcas epigenéticas en el tratamiento del cáncer. *Epigenetic* 14(12):1164-1176, 2019.
- Mesquita P et al. Role of site-specific promoter hypomethylation in aberrant MUC2 mucin expression in mucinous gastric carcinomas. *Cancer Lett* 189(2):129-36, 2003.
- Nishigaki M et al. Discovery of aberrant expression of R-RAS by cancer-linked DNA hypomethylation in gastric cancer using microarrays. *Cancer Res* 65(6):2115-24, 2005.
- Sato N et al. Discovery of novel targets for aberrant methylation in pancreatic carcinoma using high-throughput microarrays. *Cancer Res* 63(13):3735-42, 2003.
- Schneider BG et al. Promoter DNA hypermethylation in gastric biopsies from subjects at high and low risk for gastric cancer. *Int J Cancer* 127(11):2588-97, 2010.
- Tsai HC, Baylin SB. Cancer epigenetics: linking basic biology to clinical medicine. *Cell Res* 21(3): 502-17, 2011.
- Wong PP et al. Cáncer colorrectal: un modelo para la tumorigénesis epigenética. *Gut* 56: 140-148, 2007.
- Zavala GL et al. Hierarchical clustering analysis to detect associations between clinical and pathological features of gastric tumors and hypermethylation of suppressor genes. *Rev Med Chile* 135(1):17-25, 2007.



La presente obra integra aspectos moleculares embriológicos, histopatológicos, inmunológicos, genéticos y epigenéticos de las enfermedades médicas cardiológicas, respiratorias, linfáticas, endocrinas, neurológicas, conectivas y digestivas.

Para ello, se han reunido trabajos de embriólogos, histólogos, patólogos, inmunólogos y genetistas, involucrados en el diagnóstico y tratamiento de las dichas nosologías.

La autora se ha desempeñado en diversas especialidades: Embriología, Patología, Inmunología, Histología y ha sido docente por más de cinco décadas alcanzando el cargo de Profesora Titular con dedicación exclusiva, Cátedra de Citología, Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata.

También ha desarrollado actividades de Investigación en el área de Neuroendocrinología en la UNLP y en la Comisión de Investigaciones Científicas Bs. As. (CICBA). En la actualidad es Profesora Extraordinaria Categoría Consulta.

La obra está dirigida a estudiantes y profesionales de la salud, que deseen actualizar los aspectos moleculares, genéticos y epigenéticos de diversas enfermedades médicas, a fin de que optimicen las estrategias terapéuticas.